

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° 108

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Fernand DESEGLISE

Né le 1^{er} septembre 1908, à Paris
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne de l'Hôpital Saint-Joseph

LES

GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

DANS LES

CIRRHOSSES HÉPATIQUES

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Fernand DESEGLISE

Né le 1^{er} septembre 1908, à Paris
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne de l'Hôpital Saint-Joseph

LES

GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

DANS LES

CIRRHOSES HÉPATIQUES

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique.....	LAUBRY
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT..... Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur).
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROcq.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ÉCALLE.
 GUÉNIOT.
 LE LORIER.
 LÉVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé.....	Microbiologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse. Hommage de
notre profond respect et de notre vive
reconnaissance.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR P. COCHEZ

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph

*Qui nous a inspiré le sujet de ce travail ;
je le prie de trouver ici l'assurance de mon
admiration pour son lumineux ensei-
gnement et ma reconnaissance pour la
constante bienveillance qu'il m'a toujours
témoignée.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR LE SOURD

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph

*En témoignage de reconnaissance. Hom
mage respectueux.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stages et Externat :

M. LE PROFESSEUR DELBET
M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR MATHIEU
M. LE DOCTEUR PICOT
M. LE DOCTEUR FAROY
M. LE PROFESSEUR LEMIERRE
M. LE DOCTEUR DEVRAIGNE
M. LE DOCTEUR PICHON
M. LE DOCTEUR GRENET
M. LE DOCTEUR MILHIT
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONDOR

A MES ANCIENS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MM. LES DOCTEURS CHAPERON, BERTON, MAES,
BENAERTS

M. LE DOCTEUR SOULIÉ

Médecin des Hôpitaux

*Avec mes sentiments de respectueuse
gratitude, et l'hommage de ma profonde
reconnaissance.*

LES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE DANS LES CIRRHOSSES HÉPATIQUES

INTRODUCTION

Le rôle des sécrétions hormonales s'avère chaque jour plus important. Sous l'angle de cette fonction, le foie a été relativement laissé dans l'ombre.

Il semble logique de supposer, qu'un organe d'un tel volume placé sur le chemin des apports extérieurs, responsable par ailleurs de nombreux offices, puisse sécréter une ou des hormones mises en circulation, et peut-être susceptibles de faire jouer les autres glandes à sécrétion interne de l'économie.

En tout cas, de nombreux documents, établissent l'existence de syndromes pluri-glandulaires associés, comprenant des troubles hépatiques, et mettant en évidence les désordres qu'engendre un jeu hépatique dérégulé.

Il est juste d'ajouter que la réciproque est également fréquente et que les dysfonctions des autres glandes sont capables par contre-coup de retentir sur le fonctionnement hépatique.

Envisageant un problème plus restreint, nous étudierons les troubles endocriniens (thyroïdien, sur-

rénal, génital surtout) au cours des cirrhoses du foie.

Problème complexe, qui conduit à la pathogénie des cirrhoses, et dont la difficulté d'étude tient à un grand nombre de facteurs.

Parmi ces derniers, il en est deux, auxquels on se heurte toujours, dans l'étude des glandes à sécrétion interne :

- la synergie endocrinienne rendant aléatoire l'attribution étiologique de certains symptômes ;
- les phénomènes de suppléance qui viennent perturber l'étude clinique d'un dysfonctionnement glandulaire.

Ces différents facteurs, jouent, non seulement sur la symptomatologie clinique, mais aussi sur les tests de laboratoire, tests dont beaucoup, d'ailleurs, sont imprécis ou pratiquement impossibles à rechercher.

Ayant réuni quelques observations cliniques typiques, nous montrerons que les troubles génitaux, thyroïdiens et parfois surrénaux, peuvent être nettement individualisés dans le tableau pathologique des cirrhotiques.

Par l'étude anatomo-pathologique des glandes à sécrétion interne, et par la recherche étiologique et pathogénique des manifestations morbides, nous verrons quelles déductions, il est actuellement possible de tirer, relatives à ce problème ardu qu'est « la pathogénie des cirrhoses ».

HISTORIQUE

Un demi-siècle après la description du diabète bronzé par Troisier, en 1871, Claude et Sourdel signalaient les premiers, l'existence de symptômes endocriniens au cours des hémosidéroses. Ils insistaient déjà sur l'atrophie génitale et la disparition plus ou moins accentuée des caractères sexuels secondaires.

Depuis, des constatations ont été faites par Siebert, Rathery et Fournet, Richon, Barrelet.

Achard et Leblanc, Fiessinger avaient montré anatomiquement, l'existence d'atrophie cortico-surrénale, au cours d'hépatites pigmentaires.

D'autre part, les travaux du Professeur Villaret et de ses élèves Bith, Bernal, et ceux de Paiseau et Oumansky, avaient montré la fréquence des signes endocriniens au cours des cirrhoses banales, et cherché à individualiser un syndrome poly-glandulaire à participation hépatique.

Un certain nombre d'observations sont venues témoigner en faveur de la réalité de ces syndromes.

En 1927, Althausen et Kerr rapportaient deux observations de cirrhose pigmentaire : l'une avec atrophie

testiculaire l'autre avec impuissance et faible développement du système pileux.

En 1928, Wegener possédait deux observations d'hémochromatose, l'une avec chute des poils, l'autre avec déficience pileuse associée à une atrophie testiculaire.

A cette époque, le syndrome était considéré comme exceptionnel, qualificatif qu'il fallut bientôt modifier, puis inverser, devant des faits de constatation clinique relativement aisée.

En 1931, Laignel-Lavastine avec Troisier et Boquien attiraient l'attention, toute une série d'observations en mains, sur l'association fréquente des cirrhoses du foie avec dépilation plus ou moins complète et insuffisance thyro-ovarienne.

Ils écrivaient alors que le parallélisme avec lequel surviennent les troubles hépatiques, les modifications endocriniennes et la dépilation portaient à croire qu'il n'y avait pas là coïncidence fortuite, mais relation étroite.

En 1934, Jacob rapporte un grand nombre de cas de cirrhose de Lannec dans lesquels, il y a disparition complète des poils axillaires sans que les autres régions pileuses aient été fortement touchées.

Les observations maintenant abondent presque, et le syndrome pluriglandulaire au cours des cirrhoses est fortement étayé.

OBSERVATIONS

Trois malades parmi ceux que nous avons examinés, avaient des observations si typiques, qu'ils nous ont inspiré ce travail. Ce sont ces trois cas que nous décrirons tout d'abord, et nous élargirons notre documentation clinique en puisant dans la littérature qui, chaque jour, s'enrichit de constatations analogues.

OBSERVATION I

M. P... est malade depuis trois mois environ.

Fatigué pendant quelques semaines, il s'est mis à vomir de façon répétée, a éprouvé un ballonnement abdominal.

Ses membres inférieurs se sont œdématisés.

Il se décide à entrer dans le service le 30 janvier 1934.

Dans ses antécédents, rien de très spécial : il a été opéré il y a trois ans pour une occlusion intestinale ; et l'année dernière il a souffert de nombreux furoncles.

Il n'est pas éthylique et n'a fait quelques excès que pendant la guerre.

A son entrée : on constate un œdème important des membres inférieurs.

De toute évidence, il a une cirrhose, car on trouve une

ascite libre, avec déplissement de l'ombilic, circulation collatérale et la rate est percutable.

Le cœur bat à 90 et la tension artérielle est à 12-8.

Quelques râles de bronchite, diffus dans les champs pulmonaires, et à la base droite un épanchement qui ponctionné donne à 2 jours d'intervalle 600 gr. de liquide chaque fois : épanchement mécanique à cellules endothéliales.

Les pupilles sont inégales et réagissent mal.

Pas de leucoplasie mais existence d'un ganglion épitrochléen.

Dans les urines : sucre 0, albumine traces.

Dans le sang : urée 0,23, B.-W. +++.

Enfin, on est frappé par la pâleur du malade, par l'infiltration de ses téguments. La queue du sourcil est tombée, le pubis est dénudé et la barbe est à peu près nulle.

Le 5 février on donne au malade 10 cgr. d'extrait thyroïdien chaque jour, thérapeutique que l'on poursuit pendant plusieurs semaines.

Quarante-huit heures après la première ingestion d'extrait thyroïdien, la diurèse, qui oscillait entre 0 l. 500 et 1 litre-passe à 1 l. 1/2 puis à 2 litres et se maintient à ce taux pendant un mois.

Mentionnons que le malade prenait en outre de la digitaline par cures habituelles, mais ce, depuis plus d'un mois sans qu'il y ait eu la moindre modification du taux des urines.

Parallèlement à la reprise de la diurèse, les œdèmes des membres inférieurs ont disparu dix jours après le début du traitement thyroïdien. L'ascite a fondu à la même date, ce qui a permis de palper un foie débordant de deux travers, et une rate palpable sur le malade debout.

OBSERVATION II

M. M..., 55 ans, photographe, est malade depuis un an. Il s'est senti très asthénisé et cette asthénie est devenue progressivement si intense que pendant les quelques semaines qui ont précédé son entrée à l'hôpital, il a dû rester alité.

A cette asthénie s'est ajoutée une soif vive avec polydipsie qui a motivé en décembre 1934, une recherche de sucre dans les urines : on a trouvé 81 gr. par litre et 291 gr. par vingt-quatre heures. Il entre dans le Service en avril 1935.

A l'examen : on est frappé d'emblée par la pigmentation cutanée. L'ensemble des téguments est d'une teinte bronzée, que l'on retrouve, quoique moins intense, à la paume des mains. La peau est sèche et par place squameuse.

Sur la muqueuse gingivale, quelques plaques bleutées.

Le foie déborde de trois travers de doigt ; il est dur non douloureux et sa surface est lisse, régulière.

Le cœur et les poumons sont normaux.

La tension artérielle est à 13-9.

Les réflexes achilléens et rotuliens sont fortement diminués.

Les pupilles sont en myosis et réagissent peu.

Les cheveux sont noirs, souples et fins.

Il n'existe aucun poil sur le corps et le malade prétend n'en avoir jamais eu.

Les aisselles sont glabres et les poils pubiens sont clairsemés.

La queue des sourcils est peu fournie.

Enfin, si la moustache est normale, par contre la barbe n'existe qu'au niveau du menton.

La verge est petite, rétractée et les testicules sont atrophiés et de sensibilité fort diminuée.

Dans les urines : sucre 67 gr. par litre, 100 gr. par jour, réactions d'acidose positives, albumine 0.

Dans le sang : glycémie 2 gr. 80, urée 0 gr. 35, B.-W. négatif.

Le métabolisme de base est à peu près normal, 2,2 %.

OBSERVATION III

(Observation personnelle, Service du Dr Cochez).

M. B..., 58 ans, manœuvre, est malade depuis dix jours. Inopinément, le 19 mars 1936, au matin, il a une hématurie qui ne se reproduit pas.

Quelques jours après, son abdomen aurait rapidement augmenté de volume. Il est sujet aux épistaxis et se plaint d'hémorroïdes.

Il y a deux ans, le même accident hémorragique s'est produit, aussi vide de symptôme accompagnateur que la récente manifestation.

Notons l'intempérance du malade, avouée d'ailleurs et corroborée par les symptômes habituels d'éthylisme : cauchemars, crampes, pituites, tremblement.

Examen le 2 avril 1936. — Le malade est très amaigri ; le faciès est émacié avec de multiples varicosités.

Le symptôme dominant est une volumineuse ascite avec œdème blanc, mou, des membres inférieurs.

L'ascite ponctionnée, on apprécie par la percussion un foie atrophique, cependant que la palpation déceale une splénomégalie.

Les cheveux sont assez abondants, fins et d'un noir intense.

La queue des sourcils est complètement absente.

La moustache est assez bien fournie, par contre la barbe est totalement absente sur des plages étendues.

Les aisselles sont glabres.

Les poils pubiens sont très clairsemés ; la verge est petite ; les testicules ne sont pas palpables à cause de l'œdème important des bourses.

Par ailleurs, rien de très net :

— les réflexes sont normaux, on ne trouve pas de symptôme de syphilis : pas de leucoplasie, pas de ganglion épitrochléen. Cependant les pupilles sont en myosis, irrégulières et réagissent peu ;

— le système nerveux est peu perturbé : il n'existe ni apathie, ni obnubilation, ni céphalée ; par contre, le malade est très asthénisé et le sommeil est devenu à peu près nul ;

— le tube digestif est en bon état fonctionnel apparent malgré une dentition des plus précaires : il n'existe plus que quelques chicots portés sur des gencives tomenteuses et infectées ;

— la température centrale est normale, mais le malade se plaint d'une sensation de froid persistante et ses extrémités sont refroidies ;

— la peau n'est pas infiltrée, mais elle est sèche, squameuse, seul le dos des mains est pigmenté.

Evolution. — Le 15 avril, on ponctionne l'ascite et on retire 6 litres de liquide citrin. Jusqu'à cette date, le volume des urines oscille entre 600 et 1500 cmc. par jour.

Le 19 avril, on pèse le malade 66 kgr. 800 et on lui donne

0,05 d'extrait thyroïdien chaque jour, puis 0,10 à partir du troisième jour à l'exclusion de toute autre thérapeutique.

Le 27 avril, le poids est de 59 kgr.

Le taux des urines s'élève progressivement à 3 et 4 litres et se maintient à ce taux pendant plusieurs semaines.

L'ascite se résorbe totalement ainsi que les œdèmes.

Le malade quitte l'hôpital au début de juin en apparence guéri. Depuis cette date, nous revoyons le malade chaque mois et jusqu'à présent son état de santé est pleinement satisfaisant (octobre 1936).

Examens spéciaux : urée 0 gr. 20, B.-W. négatif, glycémie 1, cholestérine 0,70.

Dans les urines : urée 5,50 par litre; sucre et albumine 0, Métabolisme basal 19.

OBSERVATION IV

(MM. Labbé, Boulin, Nepveux, Urhy).

M. Th..., 42 ans.

Antécédents : a eu une crise de paludisme à Salonique en 1917.

La pigmentation et l'hypertrophie du foie dateraient de cette époque.

Histoire de la maladie : en janvier 1932, constatation de la pigmentation des téguments, chute des poils axillaires et pubiens, apparition d'impuissance génitale.

En novembre 1933, asthénie, amaigrissement important, apparition de polyurie et de polydipsie.

En janvier 1934, découverte de la glycosurie, 66 gr. par litre. Il entre dans le Service le 22 novembre 1934, pour une crise de diarrhée.

Examen du malade à l'entrée : état de maigreur important, 47 kgr. 500 pour une taille de 1 m. 73. Pigmentation grisâtre des téguments, taches ardoisées sur la muqueuse palatine. Absence de poils pubiens et axillaires. Testicules et verge non atrophiés ; impuissance génitale.

L'abdomen est légèrement douloureux à la palpation ; le foie est volumineux, atteignant l'ombilic ; il est dur, régulier. Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale, ni grosse rate. La tension artérielle est à 9-6. Les réflexes achilléens et rotuliens sont très diminués.

On trouve des gros râles humides au sommet droit ; la température oscille entre 37 et 39.

Dans les urines : urobiline en assez grande quantité, absence de pigments et de sels biliaires, glycosurie 27 gr. par vingt-quatre heures, réactions de Legal et Gerhardy positives.

Dans le sang : glycémie 0,83, urée 0,37, B.-W. négatif.

Le 29 novembre, le malade succombe.

Examen anatomique pratiqué par le Professeur Vernes a montré :

- pancréas induré, augmenté de volume ; 175 gr.,
- le corps thyroïde et les testicules sont normaux,
- l'hypophyse est déliquescente, donnant l'aspect d'un abcès froid.

L'examen histologique pratiqué par le Professeur Vernes a montré :

Thyroïde : la plupart des vésicules sont petites ou moyennes. La colloïde est peu abondante. Il y a une quantité énorme d'hémosidérine localisée dans les cellules thyroïdiennes. Des quelques vésicules, des cellules transformées

en blocs de pigments se sont détachées et se trouvent dans la cavité vésiculaire.

Testicules : on est surtout frappé par l'absence de spermatozoïdes dans les tubes séminipares et par la faible proportion des cellules interstitielles. Dans les tubes séminipares les éléments de Sertoli sont abondants, certains tubes en sont entièrement constitués. On observe dans d'autres des spermatogonies, mais les mitoses qui caractérisent les périodes de multiplication sont exceptionnelles. Il existe des spermatocytes en accroissement et on observe des figures caryocinétiques caractéristiques. Des spermatides se constituent mais en aucun point n'évoluent ; elles sont vouées à la dégénérescence ; l'azoospermie est donc complète.

Il existe de l'hémosidérine, mais elle est localisée aux cellules endothéliales et périthéliales des vaisseaux du tissu conjonctif intertubulaire. Les cellules interstitielles sont rares ; la plupart de celles que l'on observe ont leur cytoplasme encombré de pigments de déchets (Chromolipoides).

Les lumières des voies excrétrices ne contiennent pas de spermatozoïdes ; quelques débris cellulaires y sont seulement visibles.

Dans les canaux droits, dans le réseau de Haller et dans l'épididyme un certain nombre de cellules contiennent de l'hémosidérine.

OBSERVATION V

Un homme de 35 ans, négociant, sans antécédent pathologique vient consulter le 4 mai 1935, pour des symptômes

d'insuffisance cardiaque : dyspnée, gros foie, légers œdèmes.

Le début remonte à six mois. En soulevant un fardeau, le malade est pris d'une dyspnée subite avec douleur précordiale assez vive, sans caractère nettement angineux. Quinze jours après, apparaissent un léger œdème des membres inférieurs et un ballonnement du ventre. Un mois avant son entrée, le malade s'aperçoit pour la première fois que son visage et ses mains ont brunis, mais l'entourage affirme que cette pigmentation est plus ancienne.

Examen. —le cœur est le siège d'un bruit de galop précystolique avec assourdissement des bruits ; à la radio, on trouve un énorme cœur triangulaire, dilaté surtout aux dépens des cavités gauches.

Le pouls est à 120, la tension à 10-7.

Le foie est très volumineux, dur, non douloureux. Il déborde de quatre travers le rebord intercostal.

La rate est percutable.

L'abdomen est ballonné sans ascite mais avec légère circulation collatérale au niveau des flancs.

Rien ailleurs : pupilles et réflexes normaux.

Par contre on ne peut manquer d'être frappé dès le premier examen par une pigmentation du visage et des mains rappelant la pigmentation addisonnienne. C'est une coloration d'un brun sale, diffuse, parsemée de taches plus foncées prédominant au niveau des parties découvertes et des régions normalement pigmentées (aréoles des seins, organes génitaux).

En certains points du tégument, la pigmentation prend une teinte bleuâtre caractéristique.

Pas de pigmentation des muqueuses.

La peau présente, surtout aux jambes et aux avant-bras, une sécheresse particulière, accompagnée d'un certain degré d'ichtyose.

Les ongles sont fendillés et fragiles.

Dans le sang : anémie légère 3.500.000, leucocytose 6.300, formule normale, RG. normale, B.-W. négatif, glycémie 1 gr. 38, urée 0 gr. 45.

Dans les urines : albumine 0 gr. 05, urobiline ++, sucre 0, par d'acidose.

Métabolisme basal : — 28.

Enfin l'examen montre des signes très nets d'infantilisme régressif qui seraient apparus bien avant les signes cardiaques et la pigmentation.

Les aisselles sont glabres, les poils pubiens très rares. Les testicules, atrophiés, sont indolents à la pression. La frigidité totale aurait précédé tous ces symptômes, et remonterait aux dires du malade à plus de deux années.

Le traitement reste sans effet et le malade succombe le 2 juin d'une syncope.

OBSERVATION VI

(MM. Labbé, Boulin, Urhy).

M. D..., 32 ans, comptable.

C'est en 1929 que sont apparus les premiers troubles, consistant en diarrhée, survenant par crises d'une durée de huit à dix jours, entraînant de l'asthénie et un amaigrissement de 5 kgs. En août 1933 apparaissent un déchaussement des dents et une polydipsie qui font découvrir une glycosurie de 285 gr. par vingt-quatre heures.

En octobre de la même année il est soigné dans le Ser-

vice du Dr Chabrol à Saint-Antoine pendant deux mois ; il y reçoit un traitement insulinique.

Pour la première fois on remarque une pigmentation, qui, paraît-il, remonterait à deux ou trois mois.

A la suite de ce séjour à Saint-Antoine, il part en convalescence, suit plus ou moins exactement son régime ; la glycosurie persiste, la glycémie s'élève à 2 gr. 40, 3 gr. 02.

Le 10 avril 1934, une poussée d'acidose le conduit à nouveau à Saint-Antoine. En octobre il entre à Cochin.

A l'examen, le malade est dans un état de maigreur frappant ; il pèse 42 kgr. pour une taille de 1 m. 69.

On constate une pigmentation ardoisée sur l'ensemble des téguments mais respectant les muqueuses.

La peau est sèche, écailleuse, avec, par places, une desquamation furfuracée.

Les poils pubiens sont rares ; ceux de l'aisselle ont disparu. Barbe et moustache sont peu fournies, cependant que cheveux et sourcils sont normaux.

La verge est rétractée, les testicules sont petits et mous, et les fonctions génitales sont abolies.

Le foie est volumineux ; son bord inférieur atteint l'ombilic ; sa surface est irrégulière et dure.

On ne décèle pas d'ascite. Il n'existe ni circulation collatérale ni hémorroïdes.

La rate n'est ni palpable ni percevable.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont diminués.

Dans les urines : sucre 60 gr. par 24 h., réactions d'acidose : positives albumine : 0 gr. 25, urée : 25 gr. 98 par 24 h.

Dans le sang : urée 0 gr. 45, glycémie 1 gr. 24, B.-W. négatif.

Les selles sont pâteuses, de coloration normale. Elles

contiennent de petites quantités de fibres musculaires mal attaquées. On ne trouve pas de graisse colorable au Sou-dan, ni de cristaux d'acides gras.

La radio de la selle turcique est normale.

Ajoutons que toute étiologie apparente fait défaut à cette cirrhose bronzée : le malade n'est pas un éthylique, et on ne trouve pas chez lui de symptômes de spécificité.

OBSERVATION VII (Prof. Labbé).

M. Q..., marin, 40 ans.

Le début de la maladie remonte à 1929. Alors âgé de 38 ans, M. Q... a ressenti de l'asthénie et a maigri.

En même temps sont apparus une pigmentation cutanée, une chute des poils et de l'impuissance. C'est en 1930 que les premiers symptômes de diabète se manifestèrent. En 1931, il entre dans le service.

A l'examen : état de sécheresse très net des téguments. Disparition quasi-totale des poils pubiens et axillaires. Raréfaction de la barbe, des moustaches et des cheveux. Les sourcils sont normaux. Les testicules sont petits et mous : les fonctions génitales sont abolies.

Le métabolisme basal est de + 32 %.

L'hypoglycémie insulinique se traduit par une diminution de 50 % avec 12 unités.

ÉTUDE ANATOMO-HISTOLOGIQUE

Les études anatomo-histologiques sont relativement peu nombreuses : Nous relevons celle :

— De Combemale, en 1888.

Son travail portant sur la descendance des alcooliques, a été, nous semble-t-il, le premier en date, en ce qui concerne les recherches anatomo-pathologiques.

L'altération des glandes génitales a particulièrement attiré l'attention de cet auteur qui écrit : « les testicules sont réduits au volume d'un pois. Les tubes séminifères ne logent plus que des cellules infiltrées de graisse ; les ovaires sont petits et scléreux. »

Pendant vingt ans les diverses recherches de Weischelbaum, Bertholet, Lancereaux, s'accordent pour affirmer les conclusions auxquelles Combemale était arrivé dans sa thèse. Donc 80 % des alcooliques, cirrhotiques ou non ont des glandes génitales nettement déficientes et altérées.

Les autres glandes endocrines sollicitèrent moins l'activité des cliniciens. Pourtant de Quervain en 1905,

et Zella ensuite notèrent des altérations thyroïdiennes.

Ce n'est que quelques années plus tard à la lumière des acquisitions relatives à la physiologie endocrinienne, que les travaux anatomo-histologiques se firent plus nombreux, plus analytiques.

Nous retiendrons principalement ceux :

— De MM. Labbé et Pétresco en 1932 et 1935.

— Celui de Barrelet en 1932.

— Et celui plus récent de M. de Gennes en 1936.

En dehors des lésions hépatiques et viscérales qui sont semblables à celles qu'on relate dans la plupart des cirrhoses, on ne peut manquer d'être frappé à l'autopsie par l'étendue et la gravité des lésions endocriniennes, dépassant de beaucoup ce que pouvait faire prévoir l'examen clinique.

Le corps thyroïde, les testicules et les surrénales sont dans l'ensemble atteints de lésions considérables d'aplasie, et dans les cirrhoses bronzées, de surchage pigmentaire.

Lésions du corps thyroïde.

Les lésions du corps thyroïde sont presque tous jours, microscopiquement du moins, très importantes.

L'aspect extérieur de la glande est en général peu modifié, et si dans l'observation VII il apparaît petit, mou et rouillé, le plus souvent il n'offre aucune particularité frappante.

Toutefois le poids de l'organe ne laisse pas que

d'être habituellement au-dessous de la normale.

Barrelet, qui l'a étudié dans 51 cas de cirrhose hépatique, a relevé les chiffres suivants :

- dans 4 cas, le corps thyroïde pesait 20 gr. ;
- dans 12 cas, de 25 à 30 gr. ;
- dans 25 cas, de 35 à 60 gr. ;
- dans 10 cas, de 60 à 100 gr.

Au total, on voit que 31 % des corps thyroïdes ont un poids inférieur à 30 gr. Ce chiffre est faible, surtout pour des recherches effectuées à Genève où la glande augmente de poids avec l'âge.

Microscopiquement, les lésions thyroïdiennes sont souvent si importantes que l'organe est histologiquement méconnaissable. Une sclérose diffuse et lâche, lobule en quelque sorte le parenchyme glandulaire qui se trouve formé par de véritables îlots de tissu thyroïdien, largement séparés les uns des autres. Les vésicules sont rares, petites ou moyennes. Profondément modifiées, elles sont revêtues par un épithélium cylindrocubique proliférant et desquamé à l'intérieur de la cavité vésiculaire.

Presque tous les éléments de cet épithélium sont surchargés de pigment, dans les cirrhoses bronzées, disposé en grains fins dans les cellules des parois, en blocs plus gros dans les cellules rondes, du type macrophagique, libres dans les vésicules. Quelques rares vésicules contiennent encore une colloïde inégalement colorée et peu acidophile.

Un riche réseau capillaire, gorgé de globules rouges,

sépare les vésicules thyroïdiennes. Telles sont les lésions le plus souvent rencontrées.

Barrelet a étudié microscopiquement 29 corps thyroïdes au cours des cirrhoses :

— Dans 24 cas de cirrhose de Laennec, dont 8 au stade atrophique, il a trouvé des follicules de forme très variable, ronds ou ovalaires plus ou moins polyédriques, et de tailles très diverses. L'épithélium des follicules varie suivant la richesse en colloïde et la grandeur des follicules, mais d'une façon prédominante il est cubique, deux fois seulement cylindrique. Souvent cet épithélium est desquamé et se trouve mêlé au contenu des vésicules.

La substance colloïde qui remplit les follicules apparaît :

sept fois très abondante, éclatante, éosinophile ;

neuf fois elle est en quantité moyenne, de coloration variable, allant de la teinte faiblement rosée par l'éosine à la couleur violacée pourpre ;

huit fois la colloïde est en faible quantité, absente parfois, filamenteuse ou en blocs hyalins.

— Dans 21 cas, la colloïde renferme des vacuoles de dimensions variables, occupant parfois toute la grandeur de la vésicule. Les vacuoles sont remplies de granulations très fines, parfois filamenteuses, se colorant en bleu foncé par l'hématoxyline, en brun foncé au Van Giesen. Ces granulations ne présentent aucune structure ; elles ont un aspect poussiéreux.

Très réfringentes, elles prennent les colorations de la mucine, rouges au muci-carmin, rouge foncé à la thionine.

Elles ne sont pas des débris nucléaires ou cellulaires, parce qu'on les trouve même dans les vésicules où il n'y a aucune desquamation épithéliale.

Les vacuoles avec granulations basophiles se trouvent aussi bien au milieu d'une colloïde éosinophile que basophile. Rappelons à ce propos que Wegelin, étudiant la nature de la basophilie de la colloïde, a recherché les rapports que cette dernière pouvait avoir avec la mucine. Il a obtenu, en colorant plusieurs heures de la colloïde basophile avec le muci-carmin, une réaction nettement positive par places. La réaction à la thionine est restée négative par contre.

Schmiergeld, dans une étude sur les glandes à sécrétion interne dans 2 cas d'alcoolisme chronique, a décrit ces granulations sans leur donner le nom de mucoïdes. Il les a trouvées dans d'autres états pathologiques également. Il faut penser qu'elles sont le résultat d'une transformation chimique de la colloïde sous l'action d'influences diverses toxi-infectieuses.

Barrelet a été frappé par la grande fréquence de cette trouvaille chez ses cirrhotiques, aussi bien dans les cirrhoses de Laennec que dans les autres formes de cirrhose.

La nature mucoïde de ces granulations jette une lumière particulière sur la fonction du corps thyroïde,

et c'est d'autant plus curieux qu'on sait qu'il n'y a jamais de cellules caliciformes dans la glande thyroïde.

Le stroma conjonctif des thyroïdes étudiés par Barrelet est rarement normal ; il est augmenté sous forme de l'élargissement des travées inter et intra-lobulaires.

Les vaisseaux dans 8 cas présentent des altérations de l'artério-sclérose au début ou avancée, sous forme d'épaississement de l'intima, de calcification de la lamelle élastique interne et de la média : parfois on note une hyperhémie accentuée du corps thyroïde.

Dans 1 cas de cirrhose pigmentaire, chez un homme de 60 ans, le corps thyroïde présentait des follicules petits avec souvent absence de colloïde qui est rouge sur les bords, violacée dans une zone intermédiaire et bleue au centre des follicules. Les cellules épithéliales contiennent presque toujours de l'hémosidérine, leurs noyaux sont de taille variable, le tissu conjonctif inter et intra-lobulaire est élargi.

Lésions des testicules.

Les lésions des testicules n'apparaissent pas moins importantes que celles du corps thyroïde.

Macroscopiquement, l'aspect peut n'être pas modifié, bien que souvent, comme l'examen clinique le laissait prévoir, ils sont petits et mous.

Microscopiquement, par contre, les lésions sont

fréquemment considérables. Nous décrirons d'abord celles relatives aux observations IV et V.

Les tubes épидидymaires sont modifiés dans leur forme, environnés de tissu fibreux. Leur épithélium est aplati.

Les tubes séminifères sont conservés mais leur lumière est réduite, et leurs cellules sont en involution avec suppression de tous les éléments de la lignée séminale et de toute spermatogénèse. Ils sont revêtus par de hautes cellules cylindriques ou polyédriques, reproduisant l'image de l'atrophie sertolienne. Certains tubes sont entièrement constitués d'éléments de Sertoli.

On observe dans d'autres tubes séminipares des spermatogonies, mais les mitoses qui caractérisent les périodes de multiplication sont exceptionnelles. Il existe des spermatocytes en accroissement et on observe des figures caryocinétiques caractéristiques. Des spermatides se constituent mais en aucun point n'évoluent : elles sont vouées à la dégénérescence. Nulle part on ne trouve d'éléments endocriniens interstitiels sauf en de très rares points où on en trouve des vestiges extrêmement petits.

Le tissu interstitiel n'est pas infiltré de pigment, mais on trouve dans la lumière très réduite de quelques tubes séminifères, quelques macrophages bourrés de grains d'hémosidérine. Au niveau des cellules endothéliales et périthéliales des vaisseaux du tissu conjonctif intertubulaire et localisé à elle, existe de l'hémosidérine.

Götte classe les lésions d'atrophie du testicule en quatre groupes : distinction schématique étant donné la fréquence avec laquelle sur une même coupe, on rencontre des plages normales voisinant avec des zones où l'épithélium est profondément altéré. Ces quatre groupes sont :

- pour le 1^{er} : disparition des spermatozoïdes et des spermatides ;
- pour le 2^e : disparition des spermiocytes ;
- pour le 3^e : disparition des spermatogonies ;
- pour le 4^e : disparition de l'épithélium des tubes et des cellules de Sertoli.

Barrelet a étudié les testicules dans 24 cas de cirrhose de Laennec et ses résultats sont les suivants :

- a) 17 cas étaient au stade hypertrophique :
- dans 5 d'entre eux, l'épithélium séminifère est intact, la spermatogénèse est présente et les cellules interstitielles sont, sauf dans un cas isolé ou en petits amas dans le stroma mince ;
 - dans 6 cas les spermatozoïdes et les spermatides sont absents à côté d'endroits où la spermatogénèse subsiste. Les cellules épithéliales présentent souvent des mitoses sans spermatozoïdes à l'intérieur des canalicules. Sauf dans un cas, les cellules interstitielles sont rares et clairsemées ;
 - dans 6 cas, il y a atrophie nette des tubes séminifères sans nulle part d'épithélium complet

ou de spermatogénèse. Les cellules interstitielles sont très rares.

b) 7 cas ont été rangés dans le stade atrophique : atrophie des canaux séminifères allant de la disparition des spermatides jusqu'à la subsistance seule des cellules de Sertoli. Absence constante de spermatogénèse, les cellules interstitielles sont rares.

c) Dans 2 cas de cirrhose pigmentaire on a trouvé une fois, une atrophie du 1^{er} groupe à côté de zones où la spermatogénèse subsiste. Les cellules interstitielles sont rares, le stroma conjonctif normal sans pigment ferrique.

Une autre fois, chez un homme de 60 ans, une atrophie des canaux séminifères du 2^e groupe. Les cellules interstitielles forment de petits amas et sont pigmentées.

En résumé, sur 26 cas de cirrhose :

- six fois, canaux séminifères et spermatogènes normaux avec cellules interstitielles rares ;
- sept fois, atrophie des tubes avec persistance de la spermatogénèse ;
- treize fois, atrophie du 2^e et 3^e groupe avec absence de spermatogénèse.

Lésions du pancréas.

L'état du pancréas dans la cirrhose hépatique a fait l'objet de nombreuses études. On a constaté des altérations diverses.

Dieckhoff a signalé l'existence d'une pancréatite interstitielle diffuse.

Poggenpohl a constaté dans 24 cas de cirrhose, une sclérose du pancréas.

Steinhaus l'a trouvée 11 fois sur 12 cas étudiés.

D'Amato a fait des constatations semblables.

Lando étudiant le pancréas dans 23 cas de cirrhoses hépatiques, l'a toujours trouvé plus ou moins altéré.

Les lésions que ces divers auteurs ont constatées sont en premier lieu, une prolifération du tissu conjonctif interlobulaire ou intralobulaire, pauvre en noyaux, mais plus ou moins infiltré de gouttelettes graisseuses et de cellules rondes ; l'augmentation du tissu adipeux, la dégénérescence du parenchyme.

On a signalé en outre, des hémorragies dans le stroma et même dans les îlots de Langerhans. Ces derniers ne sont généralement pas atteints par la sclérose de l'organe.

Dans l'observation VII (Prof. Labbé), concernant une cirrhose bronzée, le pancréas induré, rouillé, présentait des lésions dégénératives importantes des acini, avec surcharge pigmentaire et les îlots de Langerhans étaient à peu près absents.

En résumé, les altérations du pancréas que l'on a le plus souvent décrites dans la cirrhose hépatique sont :

- la sclérose avec dégénérescence du parenchyme qui peut même atteindre les îlots de Langerhans ;

- la dégénérescence graisseuse du parenchyme, les hémorragies et l'adipose du pancréas.

Barrelet a examiné le pancréas dans 30 cas de cirrhose du foie.

a) Dans 7 cas de cirrhose de Laennec au stade atrophique, cet auteur a trouvé :

- dans 1 cas, une légère prolifération du tissu conjonctif intralobulaire, qui isole quelques acini;
- dans 1 cas, une adipose nette du pancréas avec une prolifération du tissu conjonctif interlobulaire par des lymphocytes;
- dans 1 autre cas, l'augmentation du tissu adipeux qui isole le parenchyme glandulaire en lobules d'assez grande taille;
- dans 2 autres cas, dilatation des canaux excréteurs qui présentent des dilatations kystiques avec matières solides violacées par l'hématoxyline-éosine, brunes au Van Gieson, d'apparence granulaire et homogène. Ce sont là des produits de sécrétion condensés.
- dans 3 cas, le pancréas ne présente aucune altération.

b) Dans 19 cas de cirrhose de Laennec au stade hypertrophique, Barrelet a trouvé :

- dans 3 cas, une légère augmentation du tissu conjonctif intra-lobulaire accompagné une fois d'une infiltration lymphocytaire péri-acineuse;
- dans 8 cas, une augmentation du tissu conjonc-

tif intra et péri-lobulaire accompagné cinq fois d'une infiltration lymphocytaire avec modifications de la structure glandulaire : lobules souvent atrophies, plutôt petits, dissociés par la prolifération du tissu conjonctif, séquestration de canaux ;

- dans 5 cas, les canaux excréteurs sont béants, ils renferment un contenu de sécrétion granulaire ou homogène ;
- dans 1 cas, la sclérose du tissu conjonctif s'étendait aux îlots de Langerhans, presque tout à fait atrophies et d'apparence hyaline ;
- dans 4 cas, le pancréas ne présentait aucune altération.

c) Dans un cas de cirrhose hypertrophique, chez un homme de 69 ans accompagnée de diabète, l'examen du pancréas a montré : une augmentation du tissu conjonctif intra-lobulaire dissociant des acini qui apparaissent atrophies en de nombreux endroits. Plusieurs artères sont oblitérées ou ont une lumière très réduite par épaissement de leur intima. Le tissu néoformé est pauvre en vaisseaux, et dans le stroma péri artériel on trouve des cellules à hémossidérine. Les îlots de Langerhans sont extrêmement rares et ceux que l'on rencontre sont très petits. Les canaux excréteurs ne présentent rien de particulier.

d) Dans deux cas de cirrhose pigmentaire on a trouvé un épithélium des acini très riches en hémossidérine.

sidérine ; rien de particulier pour les îlots de Langerhans.

Lésions des surrénales.

Parmi les lésions macroscopiques de la surrénale relevées dans les cirrhoses, il faut insister sur l'infiltration importante de la corticale (observ. VII). Certains auteurs ont constaté une richesse en graisse de la corticale et parfois de l'hyperhémie ou de l'autolyse centrale. Le poids des deux glandes est très variable allant de 7 à 35 gr.

Il est des cirrhoses dans lesquelles la glande surrénale est considérablement atrophiée : atrophie atteignant également les trois zones ; au cours des cirrhoses pigmentaires il s'y ajoute une infiltration pigmentaire surtout intense dans la zone glomérulée, tandis que la zone réticulée comme d'ailleurs la médullo-surrénale, en est à peu près dépourvue.

Barrelet a pratiqué un examen microscopique dans 35 cas de cirrhose.

a) Sur 19 cas de cirrhose de Laennec au stade hypertrophique :

- neuf fois une certaine abondance de graisse dans l'écorce, surtout dans la zone fasciculaire, débordant parfois dans la zone glomérulaire ;
- trois fois l'écorce est pauvre en graisse, et 8 fois elle est irrégulièrement répartie et en quantité moyenne.

En outre 11 fois l'écorce présente une hyperhémie plus ou moins marquée, accentuée dans les couches corticales internes au voisinage de la médullaire ;

b) Dans 8 cas de cirrhose de Laennec au stade atrophique :

- cinq fois la graisse était abondante dans l'écorce,
- quatre fois la corticale était hyperhémée,
- deux fois le stroma était augmenté ;

c) Dans un cas de cirrhose syphilitique, l'écorce présente une quantité moyenne de graisse, des noyaux de petites cellules rondes à noyau foncé basophile, rappelant les lymphocytes ; et enfin du pigment en abondance dans la zone intermédiaire ;

d) Dans un cas de cirrhose tuberculeuse, on a trouvé une écorce très hyperhémée, de la graisse en quantité moyenne ;

e) Dans la cirrhose bronzée, il arrive que les surrénales soient tuberculeuses, plus ou moins transformées en bloc caséeux. Mais ce n'est pas habituel ; et plus couramment deux lésions s'associent à des degrés divers : la sclérose et la surcharge pigmentaire.

Marcel Labbé reconnaît trois types d'altération de la surrénale au cours du diabète bronzé.

- dans un premier type : une glande surrénale fait totalement défaut (Thèse de Royer de Véricourt) ;

- dans un deuxième type on ne rencontre qu'une infiltration discrète, le plus souvent d'hémossidérine, sans sclérose. Cette sidérose pure frappe surtout la couche glomérulaire de la zone corticale ;
- enfin, sclérose et sidérose réalisent le processus scléro-sidérosique avec une notable atrophie de la glande intéressant surtout la médullaire dans l'observation de Rendu et Triboulet où il est dit que les surrénales étaient réduites à leur coque et creusées de cavités kystiques remplies de boullie brunâtre vestige de la corticale, la médullaire ayant totalement disparu.

Dans l'observation de Véricourt, médullaire et corticale étaient atrophiées. Histologiquement le parenchyme glandulaire peut se résorber presque entièrement. D'autres fois, dans les mailles du tissu scléreux, il ne persiste qu'une espèce de cellules, petites, rondes, acidophiles, à noyau picnotique (Fiessinger et Laurent). Parfois dans l'épaisseur de la trame scléreuse on voit se développer des néo-vaisseaux qui constituent une sorte de système caverneux.

Il y a donc dans la cirrhose bronzée, une véritable surrénalite scléreuse pigmentaire.

Lésions de l'hypophyse.

On ne trouve pas dans la littérature d'études de l'hypophyse dans la cirrhose hépatique. Rössle déclare qu'on ne connaît rien à ce sujet.

Goldzieher a trouvé chez les cirrhotiques une hypophyse de taille légèrement diminuée avec une accumulation du pigment dans le lobe postérieur et souvent une augmentation des cellules basophiles qui pénètrent parfois dans le lobe postérieur de l'hypophyse.

M. Labbé a trouvé dans 3 cas d'abondants dépôts d'hémosidérine dans le lobe antérieur tandis que le lobe postérieur contenait des granulations d'hémofuch sine.

Barrelet a étudié l'hypophyse dans 39 cas de cirrhoses ;

a) Dans 9 cas de cirrhose de Laennec au stade atrophique :

— deux fois une grande abondance des cellules basophiles qui constituent la majeure partie du lobe antérieur. Les cellules éosinophiles sont très diminuées de nombre et les cellules principales sont normalement réparties. Dans ces 2 cas le pigment est richement représenté dans la neuro-hypophyse, qui ne contient pas d'éléments basophiles. La colloïde comme

d'habitude, est en quantité moyenne dans la zone intermédiaire ;

- deux fois les cellules basophiles sont augmentées de nombre, égalant par place les cellules éosinophiles ;

Les cellules chromophobes sont rares, le pigment dans le lobe postérieur en quantité moyenne, la substance colloïde colorée en rose par l'éosine en quantité moyenne ;

- dans les 5 autres cas, les cellules éosinophiles prédominaient nettement dans le lobe antérieur comme dans l'hypophyse normale. Les cellules basophiles modestement représentées et les cellules chromophobes plutôt rares ;

b) Dans 21 cas la cirrhose de Laennec au stade hypertrophique :

- deux fois les cellules basophiles largement réparties dans la partie glandulaire où elles sont plus abondantes que les cellules éosinophiles. Les cellules chromophobes sont en nombre restreint. La neurohypophyse est très riche en pigment ;

deux fois les cellules basophiles sont augmentées de nombre sans toutefois être les éléments prépondérants. Les cellules principales sont assez rares, les cellules pigmentaires du lobe postérieur très augmentées ;

- quinze fois les cellules éosinophiles prédominent nettement les cellules basophiles sont

plutôt rares et dans les 2 cas les cellules chromophobes sont très nombreuses ;

c) Dans 2 cas de cirrhose pigmentaire, on a trouvé des cellules éosinophiles et basophiles peu abondantes, des cellules chromophobes assez abondantes ; peu de cellules pigmentaires dans la neurohypophyse, stroma conjonctif élargi, pas de pigment d'hémosidérine ;

d) Dans 2 cas de cirrhose syphilitique on a trouvé :

- une fois des cellules éosinophiles, diminuées de nombre en rapport avec une augmentation des cellules basophiles, mais surtout des cellules principales ;
- une autre fois les cellules éosinophiles sont nombreuses parfois très grandes, la colloïde renferme des granulations basophiles.

En résumé, l'étude du corps pituitaire chez les cirrhotiques a montré les modifications histologiques suivantes :

- six fois une grande augmentation des cellules basophiles qui prédominent sur les éosinophiles ;
- cinq fois les cellules basophiles sont augmentées de nombre sans cependant dépasser le nombre des cellules éosinophiles ;
- dix fois le nombre des cellules chromophobes

est augmenté sans toutefois égalier le nombre des cellules chromophiles.

La richesse en pigment de la neuro-hypophyse se trouve dans 10 cas sur 38 (Barrelet) et 8 fois elle est accompagnée d'une augmentation notable des cellules chromophobes ou des cellules basophiles.

L'augmentation du stroma conjonctif ne se trouve que dans 4 cas sur 38, chez des malades dont l'âge ne peut expliquer ces modifications.

Examen chimique des glandes dans la cirrhose.

A notre connaissance, ces examens n'ont été pratiqués que par Anschtz et Zurhelle d'une part, et par le Professeur Labbé d'autre part.

Ce dernier auteur a dosé le fer, le cuivre et le phosphore dans divers organes prélevés sur le malade qui a fait l'objet de notre observation IV. Les poids indiqués sont rapportés à 1.000 gr. d'organes pesés frais. A titre de comparaison, les mêmes dosages ont été pratiqués dans les organes correspondants d'un sujet normal et les chiffres obtenus sont indiqués entre parenthèses.

	Fer —	Cuivre —	Phosphore —
Foie.....	9,489 (0,116)	0, 016 (0,008)	3,06 (2,83)
Testicule.	0,300	0	0,800
Rate.....	2,706 (0,042)	0	3,600 (2,29)
Pancréas.	4,653 (0,100)	moins de 0,001	1,800 (3,72)

Il y avait donc dans le foie 80 fois plus de fer qu'à

l'état normal, dans la rate 64 fois plus, et dans le pancréas 46 fois. Quand on compare ces chiffres à ceux antérieurement fournis par Anschutz et Zurhelle, on constate qu'ils sont beaucoup plus faibles ; c'est que ces auteurs ont rapporté au poids d'organes secs.

Ajoutons enfin que le foie contient 8 fois plus de cuivre que normalement : fait qui peut être versé à l'origine cuivrique de la cirrhose pigmentaire.

Muir a trouvé 1 gr. 21 pour ‰ de fer dans les surrénales de malades atteints de diabète bronzé et 50 fois plus dans le foie. Gallart Mones, 1 gr. 03 dans la surrénale et 6 fois plus dans le foie.

Résumé et interprétation des examens anatomo-histologiques.

CORPS THYROÏDE.

En nous rapportant aux cas examinés par Barrelet, on peut déduire que dans 30 % des cas, la glande présente un poids inférieur à la normale.

L'étude des follicules, montre assez souvent des lésions de l'épithélium ; et leur contenu colloïde est plutôt diminué. Mais surtout dans 79 % des cas la colloïde présente des vacuoles avec granulations basophiles éclatantes parfois filamenteuses, qui ne sont pas des débris nucléaires ou cellulaires et qui prennent les colorants de la mucine.

Enfin, dans 62 % des cas le stroma conjonctif est augmenté.

Ces diverses altérations ne sauraient être rapportées ni à l'âge ni à la forme de la cirrhose hépatique.

Quelle peut être alors leur étiologie ?

Goldzieher les rapporte au pouvoir toxique de l'alcool, tandis que plusieurs autres auteurs estiment que les lésions rencontrées au cours des cirrhoses ne diffèrent pas des lésions observées dans les maladies toxi-infectieuses ou dans les maladies chroniques, qu'il s'agisse de disparition de la colloïde, de desquamation épithéliale, ou augmentation du stroma (de Quervain, Sarbach).

TESTICULES.

Plus des trois quarts des testicules étudiés au cours des cirrhoses sont frappés d'atrophie à des degrés variables, allant de l'arrêt de la spermatogénèse à la disparition complète des cellules épithéliales dans les canaux séminifères ; et l'on peut ajouter que, dans la cirrhose de Laennec, les lésions testiculaires sont d'autant plus avancées, que le foie est devenu plus atrophique. Pour pouvoir rapporter des altérations des glandes génitales à la cirrhose du foie ou au poison cirrhogène, il faut éliminer auparavant deux facteurs pouvant modifier la structure testiculaire : l'âge et les maladies chroniques.

On connaît les modifications du testicule sénile :

Rétrécissement du calibre des canaux, épaississement de leur paroi dont les cellules apparaissent plus serrées, et agrandissement des espaces interstitiels.

Dans la statistique de Barrelet, 5 cirrhotiques seulement sont atteints d'affection chronique susceptible à elle seule de modifier la fonction testiculaire. Dans la majorité des cas où la cirrhose constitue le tableau pathologique essentiel, les testicules ont présenté des lésions d'atrophie.

Il convient de remarquer que dans les cirrhoses pigmentaires les testicules ne sont dans l'ensemble que peu chargés d'hémosidérine. De toute façon cette charge discrète et très limitée est incapable d'expliquer l'arrêt de la spermatogénèse.

A quel facteur peut-on alors attribuer l'atrophie testiculaire et l'arrêt de la spermatogénèse ?

Le Professeur Labbé suggère l'hypothèse d'une inhibition fonctionnelle, résultant des lésions hypophysaires. Il y a lieu toutefois de faire remarquer que dans un grand nombre d'observations, cette glande est à peu près indemne et même dans 2 cas de cirrhose pigmentaire rapportés par Barrelet l'hémosidrose hypophysaire faisait défaut.

Bertholet, Weichselbaum, Simmonds, attribuent l'atrophie au pouvoir toxique de l'alcool. Bertholet dans une étude des testicules dans l'alcoolisme chronique a trouvé 37 fois sur 39 une atrophie plus ou moins forte de l'épithélium séminifère avec augmentation et sclérose du tissu conjonctif interstitiel qui présentait également une infiltration de petites cellules rondes. Or 7 malades seulement sur les 39 présentaient une cirrhose hépatique.

Weichselbaum, chez 53 alcooliques, constate dans

tous les cas une atrophie des tubes séminifères au moins par place, accompagnée d'une notable augmentation des cellules interstitielles.

A l'inverse des deux auteurs précités, Kyrle attribue à la cirrhose les lésions testiculaires, tout en reconnaissant la nocivité de l'alcool sur le testicule.

Enfin, Berberich et Jaffé citent de nombreux cas d'alcoolisme chronique avéré et de cirrhose hépatique, dans lesquels les testicules ne présentaient pas d'atrophie.

SURRÉNALES.

Les surrénales montrent des modifications d'ordre varié, indépendantes de la forme de la cirrhose.

L'augmentation de la graisse dans l'écorce est trouvée d'après Barrelet, dans 16 cas sur 33 soit dans près de la moitié des cas.

Dans la même proportion de cas, l'écorce est hyperémiée surtout dans la zone intermédiaire. Dans 5 cas seulement, la pigmentation est notée dans la zone intermédiaire, et le stroma conjonctif hypertrophié. Dans la cirrhose bronzée, la lésion la plus fréquente est la scléro-sidérose pure caractérisant une véritable surrénalite scléreuse pigmentaire.

Quelle est la signification de ces diverses modifications.

L'abondance des lipoïdes dans l'écorce de la surrénale se trouve dans un grand nombre d'états pathologiques ; elle a été signalée dans la cirrhose hépa-

tique par divers auteurs, mais elle ne constitue pas un élément pathologique.

L'hyperhémie que Barrelet a trouvé dans la moitié des cas est une banalité dans les surrénales. Elle a été citée dans un grand nombre d'états pathologiques également : les infections, les affections cérébrales, les états congestifs et purpuriques.

La présence de petits groupes de cellules rondes, souvent désignées sous le nom de lymphocytes, est diversement interprétée. On les trouve à tout âge ; Aschoff les a considérés comme des foyers lymphocytaires, traduisant une irritation chronique dans les maladies infectieuses ; Laudau comme signe d'un processus régressif chez des gens âgés. Il ne les a pas trouvés plus souvent dans les maladies infectieuses que dans toutes espèces d'états pathologiques.

Peunz, Dietrich, Simonds les considèrent comme un vestige d'un processus de résorption au sens large du mot, aussi bien sur le terrain de lésions toxico-infectieuses exogènes qu'endogènes.

L'existence de cavités pseudo-glandulaires dans l'écorce de la surrénale a été signalée pour la première fois par Marchand et Ambrosius. Elles ont fait le sujet de nombreuses études ; Askanazy et ses élèves les ont trouvées dans de nombreux états pathologiques, régulièrement dans la diphtérie. Ils ont expliqué le mécanisme de leur formation, soit par le déversement d'un produit de sécrétion entre les cellules épithéliales, soit par la chute de cellules épithéliales au milieu de travées cellulaires. Le produit

accumulé dans les lumières est un produit épithélial donc une espèce de sécrétion qui normalement passe directement du parenchyme glandulaire dans la circulation lymphatique ou sanguine. Askanazyl a signalé autrefois la présence de ces lumières dans l'écorce de la surrénale des cirrhotiques, où la stase lymphatique favorise leur formation. Elles existent dans 17 % des cas.

L'augmentation de la charpente conjonctive est considérée par de nombreux auteurs comme une des manifestations séniles de la glande surrénale. Cette modification du stroma n'a été rencontrée par Barrelet que dans 17 % des cas.

En résumé, aucune des modifications de la structure histologique des surrénales n'est caractéristique : en aucun cas, elles ne peuvent être rapportées à la cirrhose exclusivement, puisque tant la richesse en lipoïdes que la formation de lumières pseudo glandulaires, ou les amas de cellules rondes se retrouvent dans un grand nombre d'états pathologiques variés d'ordre infectieux ou toxique.

PANCRÉAS

Sur les 30 cas de cirrhose étudiés par Barrelet, le pancréas a montré dans 50 % des cas une augmentation du tissu conjonctif inter et intra-lobulaire, avec infiltration lymphocytaire : une atrophie du parenchyme s'étendant dans 2 cas aux îlots de Langerhans, et se traduisant cliniquement par du diabète.

Dans 6 cas, le pancréas montre des altérations des canaux excréteurs qui vont jusqu'à former des kystes renfermant un produit de sécrétion condensé granulaire ou homogène.

Dans 23 % des cas, le pancréas est sans modification.

Les modifications de la glande ne sont pas plus accusées dans la cirrhose atrophique que dans la cirrhose hypertrophique, ni plus fréquentes ; les mêmes lésions se retrouvent dans toutes les formes de cirrhose, la prolifération du tissu conjonctif infiltré ou non de lymphocytes, une augmentation du tissu adipeux et l'atrophie du parenchyme glandulaire. Il n'y pas de parallélisme entre le stade de la cirrhose et le degré d'altération du pancréas. De même, la prolifération interacineuse du tissu conjonctif n'est pas plus fréquente dans les cirrhoses hypertrophiques que dans les cirrhoses atrophiques.

Les relations des altérations du pancréas avec la cirrhose du foie sont diversement interprétées :

Certains auteurs (Pirone, d'Amato) ont prétendu que les lésions hépatiques et pancréatiques évoluaient parallèlement. Le pancréas se comporte comme le foie, en donnant l'image d'une sclérose avec atrophie prononcée de l'organe dans les cirrhoses atrophiques et inversement une hyperplasie dans les cirrhoses hypertrophiques.

Steinhaus n'a pas retrouvé ce parallélisme. On a constaté des lésions avancées de cirrhose atrophique du foie sans participation pancréatique et Landau

cite 2 cas de sclérose avancée du pancréas dans des cirrhoses hépatiques légères. Ceci l'a engagé à conclure que les altérations du pancréas ne dépendaient pas de la cirrhose du foie, mais que le pancréas était directement atteint par le poison cirrhogène.

La pathogénie de la sclérose du pancréas dans la cirrhose hépatique, est multiple. On peut admettre en effet, l'arrivée d'un agent toxique par voie hémotogène ou considérer la sclérose comme le résultat d'une toxi-infection par voie ascendante venant du duodénum par les canaux excréteurs pancréatiques. Elle pourrait encore être le résultat de la stase lymphatique amenant au pancréas par voie rétrograde des substances toxiques du foie cirrhotique (Barrelet).

HYPOPHYSE.

Les modifications de la structure de l'hypophyse sont restreintes et sans caractère particulier propre à la cirrhose.

Dans 28 % des cas on trouve une augmentation des cellules basophiles ; dans 25 % des cas une augmentation des cellules chromophobes qui ne dépassent jamais le nombre des cellules chromophiles. Dans 8 % des cas seulement le stroma conjonctif est augmenté (Barrelet).

ÉTUDE DES SYMPTOMES

Nous nous proposons dans ce chapitre, d'étudier les principaux symptômes observés dans nos observations, et susceptibles d'être attribués à un dysfonctionnement des glandes à sécrétion interne.

Pour chacun d'eux, nous donnerons ses principales caractéristiques cliniques et nous discuterons la ou les pathogénies qui peuvent être invoquées.

Successivement nous examinerons :

- la pigmentation ;
- les troubles des poils et des phanères ;
- les troubles génitaux ;
- le diabète ;
- la diminution du taux des urines et des œdèmes.

Pigmentation.

La mélanodermie rappelle la teinte des Addisonniens. Elle est constituée par une teinte foncée uniforme, sans tache, dont la coloration peut varier du gris sale léger au bistre ou même au brun noir. Elle

peut être généralisée, mais plus habituellement, elle siège aux parties découvertes (face, dos des mains), à l'exception des paumes, aux organes normalement pigmentés (mamelons, organes génitaux), aux régions soumises à des causes locales d'irritation et de frottement.

Les muqueuses peuvent être le siège également, de taches pigmentées : on a signalé la teinte brun sale des conjonctives ou grisâtre des gencives ; on a signalé aussi des taches lenticulaires noirâtres à la face interne des joues, et des taches ardoisées sur les bords de la langue.

Even a remarqué qu'à la coloration bronzée des téguments avec intégrité habituelle des muqueuses dans les cirrhoses pigmentaires avec diabète, s'opposaient la coloration brunâtre des téguments et l'atteinte des muqueuses, dans les cirrhoses pigmentaires sans diabète, alors que histologiquement les lésions étaient toujours identiques : abondantes granulations mélaniques se colorant par l'argent, dans les cellules les plus profondes de la couche de Malpighi et rares granulations ferrugineuses (hémosidérine) dans les couches sécrétantes des glandes sudoripares. De Massary, il y a longtemps, avait noté que la pigmentation de la cirrhose bronzée siégeait dans les glandes sudoripares, tandis que celle de la maladie d'Addison siégeait dans le derme, et il avait aussi constaté la différence de nature des pigments qui exigeaient des réactifs spéciaux pour être mis en évidence.

D'où provient la mélanine qui colore le derme ?

Rappelons brièvement que dans la cirrhose bronzée, il y a deux variétés de pigments :

- les uns imprègnent les viscères et sont avant tout : l'hémosidérine et accessoirement l'hémofuch sine ;
- les autres siègent dans la peau : c'est la mélanine : et accessoirement quelques grains d'hémosidérine.

L'hémosidérine donne la réaction du fer (Auscher et Lapicque, Reckinghausen) qui se trouverait à l'état d'ion trivalent (Villaret, Bezançon).

L'hémofuch sine ne donne pas les réactions du fer, mais selon MM. Villaret et Bezançon ce serait du fer à l'état d'ion bivalent. M. Labbé a même pu saisir sur les préparations, les termes de passage entre les granulations d'hémofuch sine et celles de l'hémosidérine.

La mélanine, vient-elle aussi du pigment colorant du sang ? Les examens chimiques n'ont pas permis de trouver, du moins avec des garanties scientifiques suffisantes, le noyau pyrrholique, ce qui aurait été un argument de poids en faveur de l'origine hématique de ce pigment noir.

Carnot, Gilbert et Lereboullet pensaient que cette mélanine (pigment noir) résultait de la transformation de l'hémosidérine (pigment ocre).

Pour M. Loeper ce serait une substance thio-aminée, dont les composants proviendraient de la destruction des globules rouges, et plus particulièrement de la

globine, tandis que l'hémosidérine viendrait de l'hématine.

Cette conception rapprocherait, au point de vue origine, les divers pigments rencontrés dans les cirrhoses bronzées aussi bien dans les viscères que dans la peau.

Mais si c'est là une origine possible de la mélanine, ce n'est pas la seule et toutes les substances protéiques, peuvent par désintégration entraîner sa formation, et, ce, vraisemblablement à la faveur de deux facteurs :

- l'un probablement d'origine hépatique, entraînant une surproduction d'acides aminés phénoliques ;
- l'autre, un facteur d'oxydation de ces acides aminés, une oxydase, dont le siège est peut-être dans la peau.

Est-ce la « dopase » de Bruno Bloch, oxydant la « dopa » (dioxyphénylalanine, voisin proche de la tyrosine et de l'adrénaline) ?

C'est une hypothèse, pour ou contre laquelle la découverte du dosage des acides aminés dans le sang serait d'une utilité certaine.

PATHOGÉNIE DE CETTE PIGMENTATION.

1^o *Atteinte surrénale.*

Par réflexe, en présence de cette pigmentation, on pense à incriminer la surrénale.

Quels arguments peut apporter la clinique et l'anatomie-pathologique pour transformer cette hypothèse en fait ou pour l'infirmier.

Cliniquement, l'étude précise est compliquée du fait que dans les insuffisances surrénales prennent place des symptômes dont l'existence peut relever de causes multiples. Connaissant d'autre part les synergies et les asynergies entre les diverses glandes, la présence ou l'absence d'un signe, peut donner naissance à des discussions nombreuses et stériles.

Nous avons recherché dans un certain nombre d'observations, les symptômes habituellement décrits dans les insuffisances surrénales et plus particulièrement :

- le taux de la tension artérielle ;
- la myasthénie.

La tension artérielle, dans 14 observations de cirrhose avec pigmentation, était :

- 8 fois au-dessus de 13-7, soit dans 56 % des cas,
- 5 fois au-dessus de 10-7, soit dans 35 % des cas,
- 1 fois au-dessus de 9-6, soit dans 8 % des cas.

Si nous tenons compte du fait qu'il s'agit de malades alités, soumis à un régime restrictif, et dont le foie est indiscutablement déficient, on peut estimer que les modifications tensionnelles sont inexistantes.

« A notre avis, écrit Sézary, le critérium qui satisfait certains auteurs pour le diagnostic de la méioprégie surrénale est insuffisant. Une asthénie, dont on ne précise pas les caractères, l'hypotension artérielle, la ligne blanche, constituent trois symptômes

d'une banalité extrême, dont la réunion et même l'association avec la pigmentation cutanée ne nous apparaissent nullement comme caractéristique.

L'élément important est au contraire ce symptôme bien étudié par Langlois dont l'importance semble avoir été reconnue dans les publications plus récentes : la fatigabilité du muscle, l'épuisement rapide de la contractilité, que l'on met facilement en évidence, sinon par l'ergographe du moins par la dynamométrie ».

La recherche de la *myasthénie*, ne nous a pas donné davantage matière à incriminer une insuffisance de la surrénale, car la force mesurée au dynamomètre et l'épuisement aux efforts répétés ne nous ont pas parus particulièrement anormaux.

Quant aux autres symptômes décrits dans les insuffisances surrénales, il nous semble inutile d'y insister, car il y a suffisamment de raisons pour qu'ils existent sans qu'il y ait lieu d'incriminer le fonctionnement défectueux de la glande.

Cette question est extrêmement discutée : Creed, à l'occasion d'un cas de diabète bronzé, considère l'insuffisance tensionnelle, l'asthénie et la mélanodermie comme le résultat de la destruction de la corticale par l'infiltration ferrique. C'est à l'hypoadrénalinémie qu'Althausen et Kerr, Anne Dias, Royer de Véricourt, pensent devoir attribuer, l'asthénie et l'hypotension.

Histologiquement, rappelons que dans 50 % des cas, Barrelet a constaté une abondance exagérée des

lipoïdes dans la cortico-surrénale et dans 17 % des cas une hyperhémie de la médullaire avec hypertrophie cellulaire et nombreux amas cellulaires.

Toutes ces modifications sont banales au cours de nombreux états pathologiques. Ajoutons que sur 7 observations de cirrhose pigmentaire, Even n'en a pas trouvé une seule avec des surrénales anormales tant macroscopiquement que microscopiquement.

2^o Atteinte hépatique.

Il demeure bien établi que toute mélanodermie aussi bien généralisée que parcellaire ne témoigne pas nécessairement d'une lésion surrénale, mais peut relever aussi d'une insuffisance hépatique. Cette mélanodermie est connue depuis longtemps. Harley, Murchison, Hanot¹ avaient signalé l'apparition de plaques pigmentées sur les téguments des sujets dont le foie est déficient. Il suffit d'un ictère catarrhal prolongé pour donner naissance à des macules brunâtres qui persistent après guérison et ne s'atténuent que lentement.

Parturier a discerné deux ordres de taches cutanées :

- les unes larges, étalées, formant un fond plus ou moins continu sur lequel on peut avec quelque attention en distinguer ;
- d'autres plus petites et plus foncées, disposées isolément ou dessinant des lignes disconti-

nues ou se groupant en corymbes autour des yeux ou de la bouche ;

Sous l'influence du traitement, les grandes taches s'atténuent, de foncées passent à la teinte café au lait, puis pâlissent tout à fait pour disparaître, tandis que le semis de taches lenticulaires garde sa coloration et devient plus apparent.

3^o *Origine sympathique.*

Enfin, une troisième cause de mélanodermie possible, réside dans les troubles sympathiques. On ne peut manquer d'être frappé par la fréquence de la pigmentation cutanée dans diverses affections où le sympathique joue un rôle de premier plan comme dans certaines manifestations du tabès, dans la syringomyélie, dans la sclérodermie. Nous croyons qu'il y aurait grand intérêt à étudier chimiquement les diverses pigmentations cutanées : la difficulté de cette étude ne nous a pas permis de l'aborder ; ce serait là, étude intéressante et fertile au point de vue pathogénique.

Au total, la question de la mélanodermie est extrêmement complexe ; complexité résultant en partie de nos moyens d'investigation insuffisants en ce qui concerne le dosage des acides aminés dans le sang et l'analyse chimique des pigments cutanés (mélanine surtout).

Ce pigment doit sa formation à l'oxydation des acides aminés phénoliques (l'un de ceux-ci est peut-

être la globine du sang) acides aminés, dont l'abondance est due à un dysfonctionnement hépatique.

Vraisemblablement, l'oxydation se produit au niveau de la peau, mais on en ignore le mécanisme. Nous suggérons entre autres hypothèses, celle d'un trouble sympathique.

Cependant, il ne serait pas rationnel d'éliminer dans tous les cas un rôle possible de la glande surrénale ; loin de là, nous pensons que dans la cirrhose bronzée, il existe des formes avec surrénales sclérosées et pigmentées, vraisemblablement responsables d'un état Addisonien.

Quelques cas d'association de maladie d'Addison et de diabète bronzé ont été signalés, mais ils sont rares.

Le plus récent, à notre connaissance (octobre 1936) a été publié par MM. Labbé, Boulin et Ulmann. Agé de 36 ans, le malade présentait, outre sa cirrhose bronzée, une asthénie profonde, à la fois physique, intellectuelle et génitale. Il lui était impossible de se livrer à n'importe quel travail intellectuel. Impossibilité également de se lever de son lit. T. A. : 8-6.

L'ergogramme était du type surrénalien. Le chlore plasmatique et globulaire, le glutathion étaient diminués.

Le simple régime et l'insuline ont amélioré considérablement les troubles, y compris la mélanodermie.

Troubles des poils et des phanères.

Nous savons la place importante que tiennent dans nos observations les troubles des poils et des phanères.

D'une façon générale, on est souvent surpris, par l'aspect foncé, luisant, et par l'abondance de la chevelure. Par contre, la queue des sourcils est peu fournie ou absente.

La barbe est à peu près nulle, sauf parfois au niveau du menton, et il est habituel de noter des zones glabres sans follicule pileux ; la moustache en général n'offre rien de particulier.

Dans les aisselles et sur le pubis, mais surtout dans les aisselles, la déficience pileuse est notoire, et nous avons observé nombre de malades, sans un seul poil dans ces régions.

La peau, spécialement aux jambes et aux avant-bras offre, au toucher, une sécheresse particulière accompagnée parfois d'un certain degré d'ichtyose.

Les ongles sont fendillés et fragiles.

Tous ces troubles que nous avons observés presque toujours chez l'homme seulement, font discuter la participation thyroïdienne, surrénale et génitale.

a) Le rôle du corps thyroïde n'est plus à démontrer et il est banal de noter la faiblesse du système pileux chez les insuffisants thyroïdiens. N'ayant qu'un seul test pratique et sûr pour apprécier la déficience

de cette glande, nous avons calculé quelques métabolismes de base. Et si, parfois nous l'avons trouvé abaissé dans des proportions concluantes, il est d'autres malades chez lesquels il était augmenté de façon très sensible ($- 19 - 38 + 32$). Force était dans ces cas de chercher une autre pathogénie.

b) Maranon estime que l'absence de l'hormone cortico-surrénale est responsable du manque de poils sur le tronc et les extrémités et de l'aspect juvénile de la barbe.

c) Une troisième hypothèse, classique celle-là, rattache les troubles pileux à l'insuffisance génitale.

Disons brièvement quelques mots sur les altérations dentaires :

— l'hypothyroïdie, d'après Terrier, occasionnerait de l'arthrite dentaire et un déchaussement précoce des dents.

Expérimentalement la thyroïdectomie (Parhon, Derevici) fait baisser la calcémie,

— le foie, selon Parturier, influencerait aussi la physiologie dentaire :

— dans la constitution même de la dent par des troubles du métabolisme du calcium (Parhon, Derevici),

— et par la fragilité des tissus voisins qui saignent et s'infectent.

Enfin, parmi les symptômes importants du diabète

se trouvent la carie dentaire et la gingivite expulsive.

Troubles génitaux.

Ils doivent être placés au tout premier plan des manifestations endocriniennes au cours des cirrhoses.

Ils consistent essentiellement en une impuissance génitale plus ou moins complète, et chez la femme en aménorrhée prématurée.

A l'examen, les testicules peuvent se réduire au volume d'un pois et leur sensibilité est réduite ou nulle.

Fréquemment la verge est rétractée.

Ces symptômes sont très précoces et souvent apparaissent plusieurs années avant la cirrhose. Nous les avons rencontrés dans toutes les variétés de cirrhose. Contrairement à l'opinion de Scheldon qui croit l'infantilisme fréquent dans le diabète bronzé, M. Labbé l'estime au contraire rare puisqu'il ne l'a rencontré que quatre fois sur 38 cas personnels.

Au point de vue pathogénique, du fait de l'apparition extrêmement précoce des troubles génitaux, d'une part, et d'autre part sur la constatation courante que des éthyliques avérés peuvent être impuissants sans avoir de cirrhose, il nous paraît logique de disculper le foie.

Nous devons cependant rappeler que M. Labbé a décrit un infantilisme régressif par lésion du foie à

propos d'un cas de cirrhose bronzée et que Kyrle attribue à la cirrhose l'atrophie testiculaire.

Peut-on accuser les surrénales ?

Que les lésions de ces endocrines soient peu accentuées à l'examen histologique ne saurait constituer une raison suffisante pour les mettre hors de cause. En effet, Maranon partage avec Grollman l'idée qu'il existe dans la cortico-surrénale une zone spéciale, le tissu androgénique qui sécréterait une hormone virilisante. Chez les individus normaux ce tissu est transitoire ce qui implique l'inefficacité des injections d'extrait. Cette manière de voir est actuellement incontrôlable ; mais en tout cas il n'est pas douteux que les Addisonniens soient plus ou moins impuissants : 25 % pour Maranon de frigides et 11 % de complètement impuissants.

La troisième hypothèse relève directement de l'intoxication alcoolique. Chez des animaux intoxiqués, Bouin et Garnier ont signalé une atrophie testiculaire absolument comparable à celle rencontrée chez l'alcoolique chronique. Mais le professeur Villaret estime, après expériences, que l'alcool n'agit pas directement ; les injections d'alcool en effet, ne produisent pas de lésions sur les glandes endocrines, à l'inverse de l'ingestion de ce produit. Comme nous le verrons aux déductions pathogéniques, il se produirait une sorte d'avitaminose comparable à l'avitaminose B dans laquelle on sait l'importance de l'atrophie des glandes sexuelles.

Chez la femme les troubles génitaux excitent également, le plus important étant l'aménorrhée.

Tout récemment, MM. Labbé, Boulin, Uhry ont rapporté une observation concernant une femme de 45 ans, chez laquelle existait un syndrome de cirrhose bronzée associé à un infantilisme réversif. Dans ce dernier se trouvaient réunis les troubles pileux, l'atrophie des seins et l'absence des règles. Cet ensemble pathologique déjà rapporté une fois par Rathery et Fournet est absolument exceptionnel chez la femme.

L'aménorrhée seule, par contre, est de constatation courante au cours de l'alcoolisme chronique.

Diabète.

Très fréquemment dans la cirrhose bronzée, le diabète apparaît comme le premier symptôme. Mais comme le fait remarquer Even, il est évidemment impossible dans la plupart de ces cas de savoir si le foie n'était pas déjà sclérosé.

De toutes façons, ce symptôme implique une lésion de l'endo-pancréas.

A elle seule, cette lésion pancréatique ne paraît pas suffisante pour expliquer le diabète ; les autopsies de cirrhoses de Laennec, en effet, ont révélé des lésions pancréatiques importantes sans qu'il y ait eu de diabète ; il est donc probable qu'il faut en plus une altération de la fonction glycogénique du foie. Plus accessoirement, nous signalerons le rôle possible des

parathyroïdes : Jean Olmer et Paillas étudiant le rôle des parathyroïdes dans le diabète ont montré que ces glandes exerçaient une influence importante sur le métabolisme des hydrates de carbone. Étudiée dès 1908, par Underhill, la parathyroïdectomie entraîne dans 50 % des cas, de la glycosurie, selon les résultats d'Olmer d'une part, et de Ferrannini, de l'autre.

Au total, il nous faut surtout retenir le rôle de l'endo-pancréas. Nous verrons aux déductions pathogéniques, qu'une des théories visant à expliquer la cirrhose bronzée, a pris naissance dans la destruction expérimentale de l'endo-pancréas. Cet organe a d'ailleurs, comme l'a montré le Professeur Carnot, des relations embryologiques, anatomiques, physiologiques et pathologiques, très étroites avec le foie.

Embryologiquement, ils ne sont séparés que chez les êtres supérieurs. Histologiquement, Parturier a remarqué une certaine analogie entre les deux glandes : l'îlot de Langerhans, en effet, est centré par une veine autour de laquelle les cellules endocrines prennent une disposition rayonnée rappelant la constitution du lobule hépatique centré par sa veine sus-hépatique. De plus, on rencontre dans les deux organes le tissu réticulo-endothélial représenté au niveau du foie par les cellules de Kupfer, tissu auquel les travaux récents attribuent une valeur de plus en plus grande.

De plus, Gilbert et Chabrol ont montré que les ligatures partielles du système porte permettaient d'obtenir toutes les gammes de pancréatite, toutes

les transformations depuis l'infarctus jusqu'à la transformation fibreuse.

On se rend compte ainsi de ce qui se passe dans l'hypertension portale, lorsque le foie scléreux oppose une résistance au sang venant du pancréas.

Anatomiquement, le système veineux pancréatique aboutit directement ou indirectement à la veine porte : le foie reçoit ainsi la totalité du sang qui vient du pancréas.

De la veine centrale de l'îlot à la veine centrale du lobule, les produits de la sécrétion pancréatique seront transportés après avoir couru le long des travées hépatiques.

Par leur système artériel, les deux glandes sont solitaires puisque les vaisseaux du pancréas sont des branches de la gastro-duodénale née de l'hépatique.

Les lymphatiques sont également unis puisque ceux de la face inférieure du foie se rendent aux cercles pancréatico-duodénaux antérieurs et postérieurs.

Mais c'est surtout par leurs canaux excréteurs communs que foie et pancréas révèlent leur commune origine.

Physiologiquement, l'excrétion des deux glandes est obtenue par les mêmes excitants (huile d'olives par exemple) et la sécrétion par une injection de muqueuse duodénale en solution chlorhydrique.

Ce qui nous intéresse plus, c'est que le parallélisme se poursuit en pathologie, et que les deux glandes réagissent simultanément aux toxines (et aux microbes).

On sait, en effet, depuis les expériences de Philis et Calmète, que la bile neutralise la toxine tétanique et les venins de cobra. Charrin a montré que le pancréas se comportait de la même façon vis-à-vis de ces mêmes substances. Le pancréas aurait donc un rôle antitoxique de suppléance.

Nous verrons plus loin à quelles expériences ont conduit ces données.

Troubles urinaires et œdèmes.

Comme l'a montré en 1901, Gilbert Lereboullet et Villaret, trois facteurs du premier plan entre bien d'autres peuvent intervenir dans le débit urinaire :

- l'absorption intestinale ;
- la traversée hépato-portale ;
- l'élimination rénale.

et ceci sans envisager les facteurs tissulaires et en particulier le système lacunaire.

Parmi ces facteurs nous examinerons essentiellement le rôle du foie.

A côté de certains facteurs mal prouvés comme l'existence d'hormones diurétiques ou anti-diurétiques sécrétées par le foie, le rôle le plus important est le rôle mécanique.

Le foie (expériences de Monneret) emmagasine 1.300 gr. de sang, et surtout son parenchyme présente une contractilité propre (expériences de Gilbert

Villaret). Partant de là certains auteurs (Mautner, Pick, Molitor) ont édifié la conception d'une action de barrage du foie, due à un véritable système sphinctérien, autonome, situé autour des veines sus-hépatiques.

Villaret et Justin Bezançon ont étudié physiologiquement le barrage et ont conclu dans la cirrhose, à un arrêt mécanique.

A côté du foie, le thyroïde semble jouer un rôle, car la thyroïdectomie provoque une diminution de la diurèse, qui semble réglée par des modifications de la pression osmotique ; le rapport sérine-globuline est en effet inversé comme chez les hépatiques.

Pour terminer ce chapitre, nous voudrions rappeler une autre action du corps thyroïde, qui est l'action anti-toxique.

L'équilibre de l'organisme est maintenu par le jeu harmonieux de deux organes sensiblement équivalents en poids glandulaire :

- le foie qui le protège contre les substances nocives débitées par le tube digestif ;
- la peau qui le défend contre les atteintes extérieures.

A l'état normal, l'action pexique du foie vis-à-vis

des éléments microbiens, toxiques ou protéiniques, apportés par la veine porte, suffit à prémunir l'organisme.

Si le foie est insuffisant ou en cas d'apports excessifs de toxine, l'organisme sollicite l'action pexique d'autres éléments protecteurs, et en particulier du corps thyroïde qui possède une action anti-toxique.

Pendant un certain temps, le corps thyroïde exalte son pouvoir, puis à la longue, il cède.

Il passe donc par deux phases :

- une d'hyperthyroïdie qui correspondrait peut-être au cas de cirrhose avec un métabolisme exagéré ;
 - une d'hypothyroïdie associée à l'hypohépatie.
-

DÉDUCTIONS ÉTIOLOGIQUES ET PATHOGÉNIQUES

Il y a dans tous les faits que nous avons signalés l'affirmation d'une corrélation endocrino-hépatique, dont l'existence ne saurait être niée et qui soulève des problèmes étiologiques et pathogéniques du premier intérêt.

Un grand nombre de cirrhoses, quelle qu'en soit la variété, s'accompagne cliniquement de troubles nets qui extériorisent l'insuffisance thyroïdienne, génitale ou pancréatique.

Il n'est pas toujours possible de dépister avec exactitude quelle est la glande insuffisante.

Nous avons, par exemple, rapporté les troubles des phanères à une insuffisance thyroïdienne et parfois le métabolisme de base s'est révélé notoirement abaissé à -18 et -28 ; mais ces symptômes ont existé par contre chez des sujets ayant un métabolisme de $+32$ et c'est là une notion courante que dans les grands syndromes d'insuffisance génitale, la chute des poils et l'arrêt de la sécrétion sudorale sont des manifestations coutumières.

Ce qui est hors d'incertitude, c'est qu'à l'autopsie les glandes endocrines sont sérieusement altérées.

Déductions étiologiques.

Si l'on se réfère de la thèse d'Even, il ne paraît pas y avoir une différence tellement tranchée entre l'étiologie de la cirrhose bronzée et celle des cirrhoses banales, non seulement au point de vue étiologique mais même au point de vue clinique.

Classiquement, la cirrhose bronzée est un syndrome qui se définit :

- par une cause première mystérieuse : aucune infection, aucune intoxication ne se retrouve avec une régularité suffisante pour qu'on puisse la suspecter ;
- par une triade symptomatique faite :
 - d'une cirrhose hypertrophique,
 - de diabète,
 - de mélanéoépidermie.

Discutons ces divers facteurs :

— L'étiologie est de fait assez obscure. On a pu incriminer :

- l'alcoolisme (Letuelle).
- la syphilis (Villaret, J. Besançon, R. Cachera).
- la tuberculose (Toupet et Marchand).
- le paludisme (Keloch et Kiener).
- la lambliaze (M. Labbé, Nepveu, J. Besançon).
- l'intoxication cuivrique.

Nous avons signalé au chapitre anatomo-pathologique que les analyses chimiques avaient parfois révélé dans le foie une quantité de cuivre très au-dessus de la norme.

En 1883, Ellenberger et Hofmeister, et d'autres auteurs intoxiquèrent des moutons par le sulfate de cuivre et obtinrent des lésions de dégénérescence du foie avec dépôts de pigment. Mais la même expérience sur les animaux habituels de laboratoire ne donnait aucun résultat.

En 1925, Mallory intoxiquait 22 lapins par de l'acétate de cuivre : 3 seulement faisaient une cirrhose avec pigment.

Ces expériences furent entreprises de multiples fois avec des succès divers.

Au total, si les sels de cuivre peuvent entraîner un début de cirrhose, ils paraissent impuissants à reproduire le tableau de la cirrhose bronzée.

Even a rapporté dans sa thèse 12 cas de cirrhose bronzée et a trouvé les chiffres suivants :

- 5 fois l'alcoolisme était en cause, soit environ 40 %.
- 1 fois la syphilis était en cause, soit environ 8 %.
- 1 fois la syphilis associée à l'alcool était en cause soit environ 8 %.
- 1 fois le paludisme et la dysenterie était en cause, soit environ 8 %.
- 4 fois aucune étiologie précise n'était en cause, soit environ 30 %.

En somme, dans plus de la moitié des cas l'alcool est en cause.

Il n'apparaît donc pas, selon Even et contrairement aux affirmations de certains auteurs, qu'il faille reconnaître plus de cirrhoses bronzées « cryptogénétiques » que d'autres variétés de cirrhose.

— La cirrhose est-elle toujours hypertrophique ?

Toujours d'après la statistique d'Even, nous trouvons :

- dans 50 % des cas un foie petit ou normal,
- dans les 50 autres cas, la glande est hypertrophiée.

Il ne semble pas, devant ces chiffres, que les modifications du foie soient bien différentes de celles que l'on trouve dans les autres cirrhoses.

— le diabète est incontestablement le plus constant des signes de la cirrhose bronzée, mais comme le fait remarquer Even, la statistique évaluant à 10 % la fréquence de ce symptôme dans les cirrhoses banales, est certainement fausse, les malades de ville soignés pour diabète, pouvant être porteurs d'un foie cirrhotique passant inaperçu. D'autre part, l'auteur pré-cité étudiant la fonction glycogénique par la glycosurie, la glycémie et la glycosurie alimentaire, ne trouve aucun résultat dissemblable de ceux observés dans les cirrhoses non pigmentaires.

— quant à la mélano-épidermie, elle peut manquer.

Au total ce qui reste, c'est le substratum anato-

mique : fait de sclérose et de sidérose. A notre sens, il y a néanmoins nécessité à maintenir la distinction étiologique classique entre :

— la cirrhose bronzée, d'une part, dont la cause déterminante reste toujours très obscure, et,

— les cirrhoses banales que nous allons étudier.

A notre avis :

— alcool,

— syphilis,

sont les deux facteurs fondamentaux.

Nous ne reviendrons sur l'alcool, dont le rôle est admis par tout le monde, que pour constater que tous les alcooliques ne font pas forcément de cirrhose et que toutes les cirrhoses n'ont pas leur origine dans l'alcoolisme, ce qui laisse à penser qu'à côté de cet agent existent d'autres facteurs jouant un rôle adjuvant ou localisateur.

La syphilis nous paraît être un de ces facteurs, et la faiblesse du pourcentage (8 %) de fréquence qu'accorde Even à cette infection nous paraît dû à une interprétation défailante. Loin d'accorder une valeur méprisable à un Bordet-Wassermann faiblement positif, nous estimons qu'associé à d'autres stigmates, comme la paresse pupillaire, la diminution des réflexes, l'existence de ganglions épitrochléens, il contribue à former un faisceau de symptômes amplement suffisant pour étayer un diagnostic de syphilis acquise ou congénitale. Qu'il s'agisse de cirrhose bronzée ou de cirrhose banale (du type Laennec ou hypertro-

phique) nous avons trouvé une spécificité extrêmement fréquente, et pour ne pas dire constante lorsqu'il existait des troubles endocriniens associés.

Sur 7 observations qu'ont rapporté Laignel-Lavastine et Troisier en 1931, 2 malades étaient spécifiques. Un des deux cas de Villaret, Bith, Bernard et Guillaumin en 1931 était syphilitique congénital.

En somme, dans tous les types de cirrhose, l'éthylisme chronique et la syphilis tiennent une place suffisamment prépondérante pour que leur coexistence ne soit pas considérée comme simplement fortuite.

Déductions pathogéniques.

Avant d'étudier ce chapitre, nous rappellerons brièvement quelles ont été, par ordre chronologique, les théories émises sur la pathogénie des cirrhoses bronzées.

— En 1882, Hanot et Chauffard considérèrent que sous l'influence indirecte de l'hyperglycémie, de sa lésion préalable déterminante et de l'insuffisance circulatoire provoquée par l'endartérite diabétique, la cellule hépatique subissait un trouble évolutif de sa fonction chromatogène et devenait le siège d'une dysgénèse pigmentaire, le pigment étant non seulement augmenté mais dévié.

— En 1902, Gilbert et Castaigne, provoquant une cirrhose pigmentaire chez les lapins, observèrent que ces animaux supportaient mieux les toxiques que les animaux normaux et que les examens histologiques

montraient chez eux une prédilection des pigments pour les cellules saines. Ils concluaient que le pigment est une infiltration et non une dégénérescence.

Puis, injectant dans la veine porte une solution ferrugineuse chez des lapins en état d'hyperhépatie par injection cholédocienne de pilocarpine, ils constatèrent l'apparition d'une cirrhose pigmentaire. D'où cette deuxième conclusion : les pigments ferrugineux sont formés dans le foie qui prend plus de fer aux globules rouges parce qu'il a une aptitude plus grande à le fixer. C'est la théorie hépatogène.

— En 1905, Rugaud et Duvernay démontrèrent par l'expérimentation et la clinique que l'hémolyse durable provoque un hyperfonctionnement du foie qui transforme l'hémoglobine mise en liberté et s'infiltre. C'est la théorie hématogène.

Conciliant les deux théories, Fiessinger, en 1914, estima que pour provoquer une cirrhose pigmentaire il fallait un processus d'hémolyse chronique, associé à une cirrhose hyperplasique ; cette hémolyse qui se ferait par poussées, déclare cet auteur, répondant aux objections de MM. Villaret, Besançon, Labbé, qui font remarquer l'absence de symptômes de destruction sanguine : ni anémie, ni ictère, ni indice de régénération sanguine post-hémorragique, ni même une diminution constante de la résistance globulaire.

A côté de cette théorie hémolytique, il y en a une autre qui attribue le syndrome à un trouble du métabolisme du fer dans le foie, qui, pour certains (Wagner, Sheldon) serait congénital.

Quelle que soit l'étiologie toxique ou infectieuse des cirrhoses la question se pose des relations réciproques des divers éléments endocriniens qui constituent le syndrome.

On peut se demander :

- s'ils dépendent d'un même facteur et s'il y a une glande touchée en premier et réagissant secondairement sur les autres ;
- ou bien si l'atteinte est d'emblée pluri-glandulaire.

A. — En ce qui concerne la première hypothèse, on est tenté d'incriminer en premier lieu le foie. Secondairement, l'altération de celui-ci entraînerait des lésions thyroïdiennes (Barrelet) consistant en une diminution de volume de l'organe, en une disparition progressive de la substance colloïde, avec desquamation cellulaire ; la teneur en iode se trouverait augmentée.

La surrénale (dans sa portion corticale) souffrirait

également de l'insuffisance hépatique, et verrait sa teneur en lipoides diminuer et des lésions de sclérose apparaître (Barrelet). Les fonctions testiculaires enfin ne seraient pas épargnées : diminution de volume des glandes, hyperplasie des cellules interstitielles, atrophie des canaux séminifères seraient constants.

Pour d'autres auteurs, il ne serait pas impossible que l'insuffisance de certaines glandes endocrines favorise le processus cirrhogène. Roessle cite la fréquence des cirrhoses hépatiques chez les hypothyroïdiens. Eppinger et Hofer ont même été jusqu'à déclarer que l'insuffisance thyroïdienne n'était pas seulement la cause des légers traits myxoédémateux des cirrhotiques mais un des facteurs essentiels favorisant la cirrhose en diminuant le pouvoir régénérateur du foie. On a pu constater expérimentalement que la thyroïdectomie entraînait : anatomiquement, la distension de la vésicule biliaire, l'élévation de la teneur en eau du tissu hépatique, et une dégénérescence graisseuse des cellules du foie ; biologiquement, le fibrinogène était augmenté et la fonction coagulante exaltée ; mais surtout le glycogène hépatique diminuait.

Malgré toutes ces hypothèses, il n'en reste pas moins que l'ablation du corps thyroïde pas plus que celle des surrénales ou des glandes génitales n'a jamais, à notre connaissance, déterminé de cirrhose ni d'hémossidérose.

Par contre, le rôle de l'endo-pancréas nous semble beaucoup plus sérieux, pour ce qui est, du moins, de la cirrhose bronzée. On a pu voir, par les observations

que nous avons rapportées, avec quelle fréquence le diabète apparaissait comme un des tout premier symptôme morbide.

Taylor, Steven et Reid expérimentèrent l'ablation du pancréas sur le chat et cette expérience fut reprise par MM. Labbé, Besançon, Villaret et Even.

Ces auteurs purent constater l'apparition de l'hémochromatose et de la sidérose hépatique, en même temps que l'atrophie régressive des testicules. Nous rapprocherons de ces expériences celle de Shoffler qui, en provoquant des lésions du foie a pu entraîner secondairement des altérations testiculaires. Il résulte donc de ces très importantes tentatives expérimentales que l'endo-pancréas jouerait un rôle pathogénique de premier plan.

Tout se passe comme si l'ablation de cette glande avait supprimé :

- d'une part, une fonction, peut-être hormonale chargée de régler le métabolisme des pigments ferriques, directement ou par l'intermédiaire d'autres endocrines
- et avait entraîné, d'autre part, des altérations hépatiques directement ou par l'intermédiaire du système neuro-végétatif.

L'exemple de la maladie de Wilson où l'on voit une dégénérescence progressive de la zone lenticulaire associée à une cirrhose hépatique rend vraisemblable cette hypothèse.

Il convient de remarquer que, dans les expériences

précitées, la fonction langerhansienne semblait assez exactement compensée par l'insuline et que, dans deux observations rapportées par de Gennes, cette fonction paraissait peu touchée.

Dans la première, l'examen anatomique montrait un pancréas entièrement dégénéré mais avec des îlots de Langerhans intacts allant de pair avec l'absence de diabète, ce qui permettrait d'expliquer les faits cliniques de cirrhose pigmentaire sans diabète.

Il semble donc que les phénomènes constatés au cours de cirrhose bronzée soient sous la dépendance d'une carence endo-pancréatique autre qu'insuliniennne et, secondairement, semble-t-il, il y aurait atteinte hépatique et glandulaire.

B. — Toutes les hypothèses que nous venons de discuter supposent que les différents facteurs constituant la cirrhose découlent les uns des autres. Certains auteurs, au contraire, font dépendre les divers éléments d'un même facteur. De cette façon de voir, la cirrhose rentrerait dans le cas des syndromes pluriglandulaires primitifs, qui sont d'après Tinel, ceux que caractérise l'association de plusieurs syndromes glandulaires sans prépondérance marquée de l'un d'eux, paraissant simultanés, respectivement primitifs et vraisemblablement sous la dépendance commune

d'une même cause primordiale. On ne peut s'empêcher de remarquer à l'encontre de ces idées avec quelle fréquence, les premiers symptômes en date, le diabète par exemple, précèdent souvent de très loin, les autres manifestations.

Pour terminer ce chapitre des déductions pathogéniques, il nous faut rapporter les très intéressantes recherches du Professeur Villaret. Pour cet auteur, il existe un intermédiaire entre l'alcool et les lésions viscérales qu'il détermine ; en outre, ces lésions ne sont pas sous la dépendance d'une action nocive de ce produit. L'ingestion d'alcool, provoque des lésions de gastrite atrophique (Thèse de Laffite) et d'hépatite, plus que de cirrhose. Par contre, les glandes endocrines et les testicules surtout sont nettement altérés. Quant au corps thyroïde, il ne semble pas avoir fait l'objet d'une étude particulière.

Reprenant ces travaux sur le terrain expérimental, le professeur Villaret a injecté à 15 cobayes avec autant de témoins. 1 à 2 cmc. par jour d'alcool éthylique à 33 %. Il n'a noté aucune altération ni de l'estomac, ni des endocrines, ni du pancréas, ce qui l'amène à conclure que ce n'est pas la nature toxique du produit qui engendre les lésions mais un trouble nutritif causé par le contact de l'alcool avec la muqueuse digestive. Il est possible que cette perturbation soit assimilable à une carence d'un facteur essentiel très voisin des vitamines, et en particulier de la vitamine B. On sait que la privation de cette dernière substance entraîne une atrophie considérable des

glandes sexuelles, thyroïdienne et thymique, et cause même des lésions de psycho-polynévrite et des troubles gastro-intestinaux, exactement comme l'alcoolisme.

Une remarquable coïncidence existe entre cette hypothèse et l'observation de Layani-Ravina dans laquelle la mélanodermie diffuse et intense d'une cirrhose bronzée a cédé presque complètement et d'une façon quasi-expérimentale, sous l'influence de l'acide ascorbique par voie buccale.

Déductions thérapeutiques.

Nous avons expérimenté dans les syndromes endocrino-cirrhotiques les extraits glandulaires ; seul, l'extrait thyroïdien, nous a donné un résultat très tangible sur la diurèse et les œdèmes, que nous allons développer, en prenant pour type, les observations I et III.

Nous avons donné au malade ayant fait l'objet de l'observation I, 10 cgr. par jour d'extrait thyroïdien, à l'exclusion de tout autre médicament, diurétique ou toni-cardiaque. La diurèse qui était de un demi-litre chaque jour s'est élevée à 1 litre et demi en trois jours, puis est passée à 2 litres et s'est maintenue à ce taux pendant trois semaines jusqu'à la sortie du malade. Parallèlement en dix jours, les œdèmes et l'ascite se sont résorbés.

Plus typique encore est l'observation III, relatant l'histoire clinique d'un malade qu'il nous a été donné

de suivre pendant des mois après sa sortie de l'hôpital.

Jusqu'au 19 avril, le taux des urines oscillait entre un demi et un litre et demi. A cette date, on commence l'extrait thyroïdien et comme pour le précédent malade, aucune autre thérapeutique n'est venue concurrencer l'extrait glandulaire. En huit jours, le bocal d'urines accuse 4 litres chaque jour et le poids du malade a baissé de près de 8 kgs. Les œdèmes des membres inférieurs, et du scrotum surtout, dont le malade se plaignait tant, ont complètement disparu et l'ascite est devenue pratiquement inexistante.

On a cessé l'extrait thyroïdien au dixième jour, ce qui semble avoir ramené le taux des urines à 3 litres, chiffre qui s'est maintenu par la suite.

Nous revoyons le malade chaque mois, et nous avons pu apprécier la stabilisation des phénomènes, jusqu'au sixième mois après sa sortie.

Sans vouloir prétendre que l'extrait thyroïdien, soit souverain dans les cirrhoses, nous pensons que dans un certain nombre de cas où l'on peut déceler des signes d'insuffisance glandulaire, ce produit a au moins l'avantage de soulager le malade.

CONCLUSIONS

1° De multiples observations ne permettent plus de discuter l'existence ni même la fréquence des syndromes endocriniens au cours des cirrhoses hépatiques. Décelés par la clinique, ils sont vérifiés par les altérations histologiques des glandes. Ces troubles ont été signalés pour la première fois par Claude et Sourdel en 1912, au cours des cirrhoses pigmentaires; ces auteurs insistaient déjà sur l'atrophie génitale et la perte des caractères sexuels secondaires.

M. Labbé et ses élèves ont décrit ces dernières années, des atteintes polyglandulaires sous le titre de syndrome, hépato-pancréatico-génital. A ce syndrome se sont ajoutés tout récemment des troubles cardiaques (MM. Labbé, Clerc, Bezançon, de Gennes) constituant un syndrome endocrino-hépatomyocardique (Royer de Véricourt) encore appelé insuffisance cardiaque bronzée (Donzelot).

Non seulement les cirrhoses bronzées, mais aussi toutes les cirrhoses banales, peuvent, comme l'ont observé, MM. Villaret et Laignel-Lavastine, comporter une participation glandulaire.

Il existe donc, une corrélation endocrino-hépatique, qui nous a frappé chez différents cirrhotiques que nous avons eu l'occasion d'examiner ; aussi avons-nous rapporté 3 observations personnelles typiques dont deux concernant des cirrhoses banales.

2^o *Cliniquement*, quel que soit l'aspect de la cirrhose, les troubles endocriniens consistent surtout en :

— une disparition des poils, et une sécheresse de la peau qui peuvent résulter :

a) soit d'une insuffisance thyroïdienne corroborée dans certains cas par une chute importante du métabolisme de base ;

b) soit d'une grande insuffisance génitale.

— une pigmentation de la peau et parfois des muqueuses qui exceptionnellement relève d'une maladie d'Addison associée (M. Labbé), mais beaucoup plus fréquemment d'une surrénalite scléreuse, ou même peut-être d'un dysfonctionnement hépatique ou neuro-végétatif.

— troubles génitaux (impuissance avec atrophie testiculaire aménorrhée) qui sont toujours au premier plan.

Si certains (Maranon) les placent sous la dépendance d'une altération de la cortico-surrénale, la plupart des auteurs (Professeur Villaret) les rattachent directement au facteur toxique qui a engendré la cirrhose du foie.

— le diabète enfin, qui traduit surtout une atteinte Langerhansienne.

3° *Histologiquement* (MM. Labbé, De Gennes, Barrelet), on ne peut manquer d'être frappé par l'étendue et la gravité des lésions endocriniennes qui dépassent de beaucoup ce que pouvait faire prévoir l'examen clinique.

Le corps thyroïde, les testicules (et ovaires) les surrénales et le pancréas sont dans l'ensemble atteints de lésions considérables d'aplasie et dans les cirrhoses bronzées de surcharge pigmentaire.

4° *Etiologiquement*, l'alcool est le facteur déterminant des cirrhoses banales, mais rarement retrouvé (sauf pour Even) à l'origine des cirrhoses bronzées, dont la cause reste mystérieuse.

Par contre, il semble bien que la syphilis acquise ou héréditaire dépistée par les stigmates cliniques habituels (déformation pupillaire, leucoplasie, adénopathie sus-épitrochléenne, B.-W.), soit souvent pour ne pas dire presque toujours en jeu lorsqu'il existe un syndrome endocrinien associé à une cirrhose hépatique que celle-ci soit bronzée ou banale.

5° Sous l'angle *pathogénique*, la question se pose de savoir si les différents éléments qui composent le syndrome dépendent :

— de l'atteinte d'une glande (foie, thyroïde (De Gennes), endo-pancréas (MM. Labbé, Bezançon,

Villaret) qui secondairement entraînerait des troubles dans tout le système endocrinien.

- ou bien d'une atteinte pluri-glandulaire d'emblée, réalisant un syndrome pluri-glandulaire primitif (Tinel).

Dans l'état actuel des travaux, deux expériences doivent être retenues :

- d'une part, celle de MM. Labbé, Bezançon Villaret qui enlevant le pancréas d'un chat, purent constater l'apparition de l'hémochromatose et de la sidérose hépatique en même temps que l'atrophie régressive des testicules.
- d'autre part, celle du Professeur Villaret, constatant sur le cobaye que l'injection d'alcool ne détermine aucun trouble endocrinien tandis que l'ingestion entraîne des altérations glandulaires. D'où cette conclusion que l'alcool agit par un intermédiaire et cette hypothèse que les perturbations sont assimilables à une carence d'un facteur essentiel voisin de la vitamine B, qui, on le sait, provoque cliniquement une atrophie considérable des glandes sexuelles et thyroïdiennes et cause même des lésions de psycho-polynévrite et des troubles gastro-intestinaux, exactement comme l'alcoolisme.

6° *L'extrait thyroïdien* à l'exclusion de tout autre médicament ou extrait, est susceptible dans certains

cas de ramener la diurèse à un taux normal, et de réduire au moins temporairement les œdèmes et l'ascite.

C'est ce qui résulte de nos essais thérapeutiques.

Nous pensons qu'il est utile d'associer une médication mercurielle, mais rappelons que cette dernière n'a pas été associée à l'extrait thyroïdien, dans les observations I et III que nous avons rapportées.

Vu : Le Président de la thèse,
LEMIERRE.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

Etrangère :

- Abbott.* — Pigm. of cirrhosis (J. of Path. and Bact., t. VII, 1901, p. 55).
- Allen Winter-Rowe.* — Assoc. d'une dysfonction hépatique avec une I. thyroïdienne (Endocrinology, janv. 1933).
- Althausen et Kerr.* — Hémochromatose (Endocrinology, 1921, n° 11, p. 377 ; 1933, n° 17, p. 621).
- Bruno-Bloch.* — Das pigment (Handbuch d. Haut. und Geschlechts. Krank. Berlin, Springer édit., 1926).
- Cahane.* — Influence du corps thyroïde sur le métabolisme du calcium (Miscarea Med. Romana, t. 8, n° 1 et 2, 1935).
- Dunn.* — Discussion on hemochromatosis (Brit. Med., J., t. 2, p. 783, 1921).
- Goormaghtigh* (Prof.). — Considération sur le virilisme surrénal (Revue belge des sciences méd., mai 1934).
- Hess et Zurhelle.* — Cliniq. et anat. path. du D. bronzé (Zeit. Klin. Med., t. 57, p. 344, 1905).
- Mallory.* — Cuivre et C. bronzée (Arch. int. Méd., 1926, n° 37)
- Muir et Dunn.* — Rétention de fer de l'anémie (J. Path. and bacterio, 1915).
- Polson.* — Cuivre et C. bronzée (Brit. Journal of Exp. Path., 1929, vol. 10, n° 4).
- Quincke.* — Uber Siderosis Deut. Arch. Klin. Med., 1880.

- Recklinghausen.* — Hämochromatose Versamml. deut. Naturforscher und Aerzte, 1889, 324.
- Rössle.* — Die Veranderung der Blutkörperchen der Leber (Virchow's Archiv., 1907, p. 484).
- Scheldon.* — Hémochromatosis (The Lancet, 1934, p. 1031).
- Schliephake.* — Deutscher. Arch. für Klinische Medizin., 24 mars 1932, t. CLXXII, n^{os} 5 et 6.
- Siebert.* — Zur Frage der Hämochromatose (Beitz. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 14 fév. 1930, III, p. 80).
- Taylor, Stivers, Reid.* — Jour. of Path. and Bacter., nov. 1931, vol. XXXIV, n^o 6.
- Wegener.* — Ueber Zwei Fälle von familiärer Hämochromatose (Z. f. Klin. med., 1928, t. 107, p. 113).
- Wood et Fitz Hugh.* — Hémochromatosis in a metal worker (Arch. int. Med., 1929, t. 44, p. 882).

Française :

- Achard et Leblanc.* — Cirrhose bronzée (Soc. Méd. Hôp., t. XXXVII, 23 déc. 1921, p. 1689).
- Barrelet.* — Gl. à sécrétion int. dans la cirrhose hépatique (Ann. Anat. Patho., avril 1932).
- Berman.* — Endocrinologie, avril 1932, XVII, n^o 2 (la surrénalectomie augmente la calcémie).
- Bezançon, De Gennes, Delarue, Oumansky.* — Cirrhose pigment. avec infantilisme, insuff. cardiaque et aplasies endocriniennes multiples (Soc. Méd. Hôp., 10 juin 1932, p. 967).
- Castaigne.* — Le foie et le fer (Presse Méd., 1906, 28 nov. n^o 95).
- Claude et Sourdel.* — Hémossidérose viscérale et insuff. pluriglandulaire (Soc. Méd. Hôp., 3 juillet 1932).
- Chalier et Nove-Josserand.* — Etudes critiques sur la conception des cirrhoses pigmentaires (Rev. Méd. 1913, n^o 3 ; hémolyse sidérogène (J. Physiol. et Path., mai 1913).

- Clerc, Bascouret et André.* — Cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire et insuff. grave du cœur (Soc. méd. Hôp., n° 24, 1935).
- De Massary et Rendu.* — Cirrh. et D. bronzé (Soc. Méd. Hôp., 1897).
- Durupt et Schlesinger.* — Interférométrie (Soc. Biologie, mars 1933 ; le sang, n°s 6 et 7).
- Even.* — Cirrhose pigmentaire avec infantilisme. Thèse de Paris, 1932 (Le François).
- Fiessinger et Laurent.* — Contrib. à l'étude du D. bronzé (Ann. médecine, août 1914).
- Fournet.* — Cirrhose pigmentaire et gl. vasc. sanguines. Thèse de Paris, 1932.
- De Gennes, Delarue, De Véricourt.* — Sur un nouveau cas de C. pigment. avec infantilisme et myocardie (Soc. méd. Hôp., 1935, n° 22, p. 1088).
- De Gennes.* — Syndrome endocrino-hépto-cardiaque (Presse médicale, 1936, n° 20).
- Jacob.* — Dépilation axillaire au cours des cirrhoses (Presse méd., 22 déc. 1934, p. 2.076).
- Labbé.* — Diabète bronzé (Orient médical, janvier 1937).
- Diabète bronzé avec infantilisme tardif (Presse méd., 1936, n° 27) Soc. méd. des Hôp., 20 mars 1936.
- Labbé et Stevenin.* — F. atténuée de C. hépto-pancréat. avec D. bronzé (Soc. méd. Hôp. 18 mai 1922).
- Labbé, Boulin, Uhry.* — Diabète bronzé avec infantilisme (Soc. méd. Hôp., n° 33, 1935).
- Labbé* — Epreuve hypoglycémique insulinique dans les cirrhoses (Presse méd., 1934, 24 fév., p. 356).
- Labbé, Boulin, Uhry.* — Diabète bronzé avec atrophie des organes génitaux et chute des poils (Soc. méd. Hôp., 1934, n° 31).

- Labbé*. — D. bronzé et insuff. surrénale (Soc. méd. Hôp., 23 oct. 1936).
- Labbé, Boulin, Azerad, Uhry*. — Diabète bronzé avec infantilisme (Soc. méd. Hôp., 1931, 27 mars, p. 542).
- Labbé et Pétresco*. — Histol. cirrhose pigm. (Ann. d'anat. Pathol., t. 9, n° 7, juillet 1932).
- Labbé, Boulin, Pétresco*. — Corps chimiques dans les glandes endocrines au cours des cirrhoses bronzées (Ann. méd., janv. 1935, n° 1).
- Loeper*. — Les 2 pigments du D. bronzé (Soc. méd. Hôp., 13 juil. 1928).
- Laignel Lavastine, Troisier, Boquien*. — Cirrhose et dépilation (Presse méd., 13 mai 1931).
- Parhon et Derevici*. — L'hépatectomie diminue la calcémie (C. R. soc. biol., av. 1933, CXIX, p. 67).
- Parturier*. — Syndrome hépato-endocriniens. Vigot, édit.
- Véricourt (Royer de)*. — Le synd. hépato-endocrino myocardique. Thèse, 1935.
- Sainton et Durupt*. — Diagnostic des états thyroïdiens par l'interférométrie (Soc. méd. Hôp., 7 avril 1933).
- Sézary*. — Mélanodermies d'origine endocrinienne (Journal méd. français, nov. 1921).
- Richon, Kissel (Abel)*. — Cirrhose hépatique et mélanodermie (Presse méd., 1932, p. 1166).
- Villaret, Bith, Bernal*. — Un nouveau type de syndrome polyglandulaire à participation hépatique (Rev. des mal. du foie, 1931, n° 1).
- Villaret, Bith, Guillin*. — Syndrome polyglandulaire acquis à participation hépatique (Rev. Maladies du foie, mars-avril 1934, n° 2).
- Villaret*. — Fréquence des altérations endoc. dans l'alcoolisme (Semaine des Hôp. de Paris, 1^{er} oct. 1935, n° 15).
- Rôle du foie dans la diurèse (Presse Méd., 1934, p. 1529).

Villaret, Bezançon (J.), Even. — Etude anatomo-clinique des C. pigm. du foie (Presse médicale, 27 avril 1932, n° 34, p. 672).

— Hémolyse dans les C. pigment. (Soc. méd. Hôp., 20 mai 1932, p. 778).

— Etude critique sur les C. pigment. (Soc. méd. Hôp., 20 mai 1932, p. 779).

— Cirrhose pigm. sidérose avec hémosidérine et hémofuchsine (Soc. méd. Hôp., 20 mai 1932, p. 764).

Paris. — Impr. spéciale de la Librairie Le François.
